

福島医発第1656号(地)
平成30年 9月6日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報（2018年8月号）」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

URL : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 島田昇二郎

(健Ⅱ104)

平成30年8月29日

都道府県医師会
感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長
釜菴 敏

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2018年8月号＜特集：水痘・带状疱疹の
動向とワクチン＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.39 No. 8 (No.462)

2018年 8 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

NESID水痘入院サーベイランス 2014～2017年 3, 水痘ワクチンの効果 4, 水痘抗体保有状況: 2014～2017年度感染症流行予測調査 5, 外国人渡航者・居住者の成人水痘 7, 免疫不全患者と VZV: 造血器疾患を中心に 8, 帯状疱疹の兵庫県内における30年間の動向把握から見えてきたもの 10, 帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ(1997～2017)」11, 帯状疱疹ワクチンの導入について 13, 新規帯状疱疹サブユニットワクチン 14, 抗ヘルペスウイルス薬による水痘・帯状疱疹の治療 16, 集中治療を要した麻疹脳炎の一例 17, 都内で発生したノロウイルス GII.P12-GII.4 Sydney_2012による食中毒 18, チフス菌・パラチフスA菌のファージ型別成績 2017年 20

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省医薬・生活衛生局, 検疫所。

<特集> 水痘・帯状疱疹の動向とワクチン

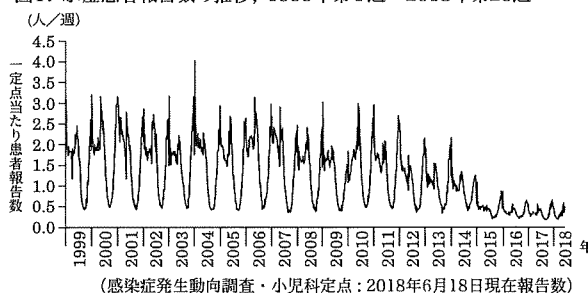
水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus, 以下 VZV) は、ヘルペスウイルス科 α ヘルペスウイルス亜科に属し、初感染時に水痘を引き起こす。初感染後 2 週間程度 (10～21 日) の潜伏期間を経て、紅斑状丘疹が出現しその後水疱となる。発熱を伴うことも多く、全身に紅斑、丘疹、水疱、痂皮それぞれの段階の皮膚病変が混在するのが特徴である。水痘は小児期に好発する予後良好な発熱発疹性疾患である。空気、飛沫、接触感染の経路で人から人に伝播し、感染力が極めて強い。皮膚の二次性細菌感染、肺炎、髄膜炎、脳炎、小脳失調などが合併することがある。水痘は学校保健安全法による第 2 種学校感染症で、すべての発疹が痂皮化するまで出席停止である。成人になってから水痘に罹患すると重症になることが多い。また、免疫抑制患者では水痘は極めて重症となり生命に関わることもある。

VZV は感染後終生にわたり、主として脊髄後根神経節 (三叉神経節を含む知覚神経節) に潜伏感染し、加齢や免疫能低下などにより再活性化する。再活性化した VZV は神経節支配領域の皮膚上皮細胞に到達し、帯状疱疹を発症させる。帯状疱疹患者の水疱液や気道分泌物 (唾液を含む) に含まれる VZV には感染性がある。帯状疱疹の合併症である帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia, 以下 PHN) は、皮疹消失後 3 カ月以上疼痛が持続する病態であり、加齢は重要なリスク因子である。

感染症発生動向調査: 水痘は感染症法に基づく 5 類感染症定点把握疾患で、全国約 3,000 カ所の小児科定点医療機関から患者数が毎週報告されている (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-19.html>)。

1999 年に感染症法が施行されて以降、小児科定点から報告される水痘患者数は年間約 20 万人で、年間受診患者

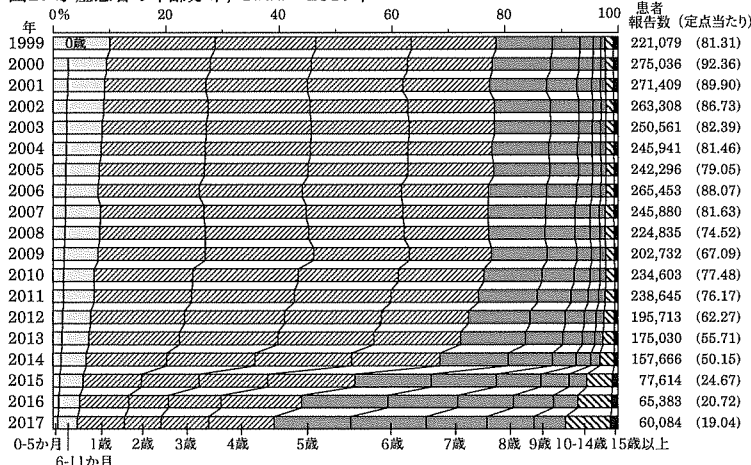
図 1. 水痘患者報告数の推移, 1999 年第 1 週～2018 年第 23 週



数は約 100 万人と推定されていた。2012 年には小児科定点からの報告数は 20 万人を下回り、2014 年にはさらに減少して約 15 万人となった。2014 年 10 月に、水痘ワクチンが小児の定期接種に導入されたことで、報告された患者数はさらに大きく減少した (図 1)。2014 年までは 0～4 歳の乳幼児の割合が水痘患者全体の 7～8 割を占めていたが、2015 年以降その割合は減少し、2017 年は約 4 割まで低下した。5～14 歳の水痘患者が報告数全体に占める割合は増加したものの、報告数は減少した (図 2)。

水痘ワクチン定期接種化に先立ち 2014 年第 38 週 (9 月 15 日～21 日) から、24 時間以上の入院を要した水痘

図 2. 水痘患者の年齢分布, 1999～2017 年



(感染症発生動向調査・小児科定点: 2018 年 6 月 18 日現在報告数)

(2 ページにつづく)

(特集つづき)

患者（他疾患で入院中に発症し、その後24時間以上入院した症例も含む）は全数届出対象となった（<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/01-05-140912-2.html>）。水痘ワクチン定期接種化後、5歳未満の患者の割合が34%から11%に減少した。2017年には入院した水痘患者の70%が成人であった（本号3ページ）。

水痘ワクチン定期接種化：水痘ワクチン（Oka株）は1974年に日本で開発された弱毒生ワクチンで、1987年から任意接種として接種が始まり、2014年10月から定期接種（A類疾患）対象となった。ワクチン接種後の水痘罹患（breakthrough varicella, 以下BV）は一般に軽症である。BVを発症するリスクを低減させるため、日本では生後12～36か月に至るまでの児を対象に3カ月以上（標準的には6～12カ月）の間隔をあけて水痘ワクチンを2回接種することが勧奨されている。愛知県で実施された調査では、ワクチン2回接種の高い有効性が確認されている（本号4ページ）。米国では1996年から定期接種化され、2006年から2回接種となった。

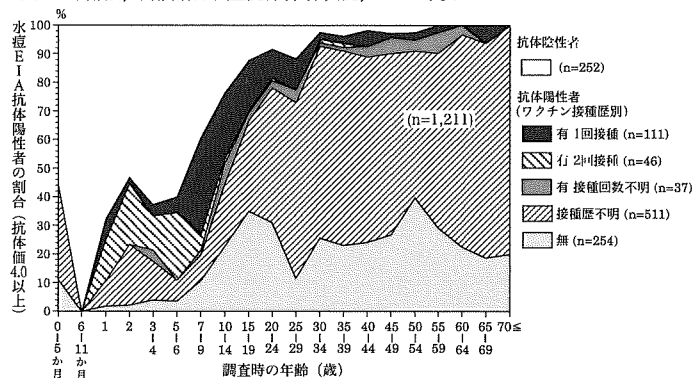
抗体保有状況：2017年度感染症流行予測調査によると、年齢別水痘抗体保有率は、1歳、2歳、3～4歳で、それぞれ32.1%、46.8%、37.3%であった（図3）。定期接種化前と比較すると1歳児の抗体保有率は上昇しているものの、依然として小児では50%を下回っていた。20歳以上の成人の抗体保有率は95.2%であり、成人の多くはすでに免疫を有していることが確認された（本号5ページ）。ただし、成人水痘は重症化することが多く、接種歴、罹患歴のない成人にはワクチン接種が推奨される（本号7ページ）。

带状疱疹予防ワクチン：带状疱疹予防ワクチンは、带状疱疹の発症率を低減させ、重症化を予防するとともに、間接的にPHNの発症リスクを低減させる。

高齢者・免疫抑制剤投与を受けている患者・臓器移植患者等では潜伏感染していたVZVが再活性化し、带状疱疹を発症するリスクが高い（本号8ページ）。兵庫県、宮崎県内で実施された带状疱疹の疫学調査では（本号10&11ページ）、近年の小児における水痘ワクチンの定期接種化により、国民はVZVに曝露される機会が減少し、自然感染によるブースター効果が減弱することが指摘されている。また、高齢化が進行していることから、带状疱疹患者が増加すると指摘されている。

日本では2016年に乾燥弱毒生水痘ワクチンの効能・効果に、「50歳以上の者に対する带状疱疹の予防」が追加された。これにより带状疱疹を予防する目的で乾燥弱毒生水痘ワクチンを受けることができるようになった（本号13ページ）。しかし、妊婦や明らかに免疫機能に異常のある患者および免疫抑制をきたす治療を

図3. 年齢別/年齢群別水痘抗体保有状況, 2017年度



(感染症流行予測調査：2018年3月現在暫定値)

受けている者は接種を受けることができない（接種不適当者）。

2017年10月に米国、カナダで、2018年3月に欧州、日本で承認された乾燥組換え带状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）は、VZVの遺伝子組換え糖タンパク質gEにアジュバントAS01_Bが加えられたサブユニットワクチンである（本号14ページ）。带状疱疹発症阻止効果は大規模臨床試験で確認されている。水痘の予防接種に用いることは認められていない。通常、50歳以上の成人に2カ月間隔で2回、筋肉内接種するが、ワクチンによる重篤な有害事象や自己免疫性疾患の増加などは報告されていない。

抗ウイルス薬：水痘・带状疱疹の治療薬として、核酸アナログであるアシクロビル、バラシクロビル、およびファムシクロビルが使用されている。また、最近、ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬であるアメナメビルが带状疱疹に対する治療薬として製造販売承認された（本号16ページ）。

検査診断：通常、水痘や带状疱疹は臨床的に診断される。しかし、BVあるいは発疹の性状が典型的でない場合には、ウイルス学的検査が診断に必要である。水疱内容液、脳脊髄液（中枢神経感染症が疑われる場合）、末梢血単核球から、PCR法によりVZV DNAを検出する。また、VZV抗原を検出する方法もある。水疱内容液を用いたウイルス分離も有用な検査法であるが、検出に時間がかかるなどの制約がある。血清学的診断にはEIA法によるVZV IgM、IgG抗体検査が用いられることがある。検査手法の詳細は国立感染症研究所病原体検出マニュアル（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html#class5>）を参照されたい。

まとめ：水痘ワクチンの定期接種化により、患者報告数の著明な減少が認められている。一方で、近年の高齢化の進行から带状疱疹患者の増加が示唆されている。今後、小児における水痘ワクチンの高い定期接種率を維持することが必要であり、また、带状疱疹ワクチンによる予防についても検討が必要である。

<特集関連情報>

感染症発生動向調査：水痘入院サーベイランス 2014～2017年

はじめに

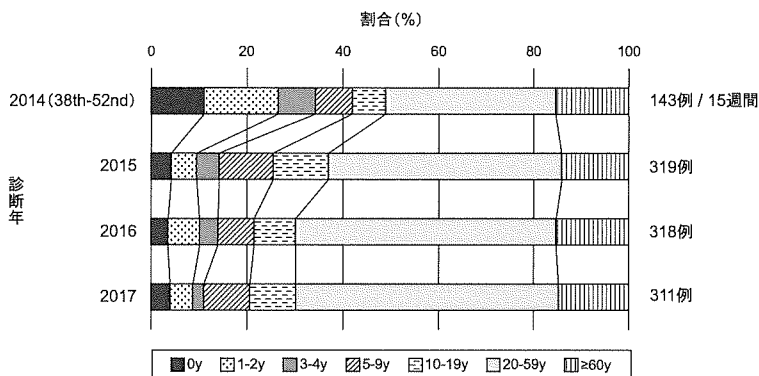
水痘は2014年10月1日から定期接種対象疾病（A類疾病）に定められ、生後12～36か月に至るまでの児を対象に2回の接種が開始された（時限措置として2014年度は、36～60か月に至るまでの児も未接種の場合は1回接種の機会が設けられた）。

水痘入院例全数報告は、水痘ワクチン定期接種導入に先立って、2014年9月19日（第38週）に開始となった。水痘重症例の発生動向の把握とともに、年長児、あるいは成人を含む水痘の発生動向を予防接種歴とともにサーベイランスしていく必要性から導入された。水痘で24時間以上入院した症例が対象で、他疾患による入院中の発症者も含まれる。

水痘入院例の全数サーベイランスが開始された2014年第38週～2017年第52週までの報告状況をまとめた。

結 果

報告された症例は1,091例（女性453例、42%）、年齢中央値は28歳（四分位範囲9～47歳）であった。届出年は、2014年はサーベイランス開始以降の15週間で143例、2015年319例、2016年318例、2017年311例であった。



感染症発生動向調査（2018年5月現在暫定値）

図1. 水痘入院例 年齢分布（2014年第38週～2017年第52週, n=1,091）

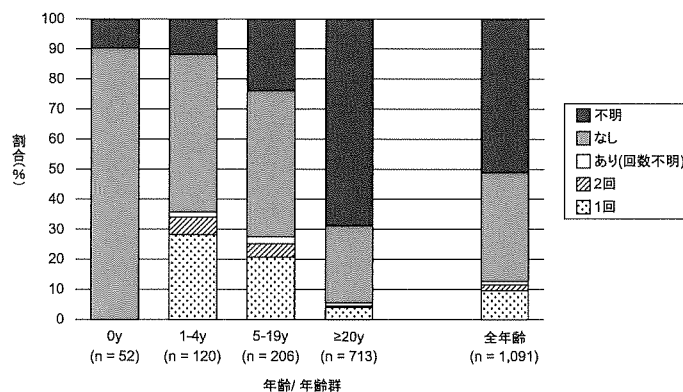


図2. 年齢群別水痘ワクチン接種状況（2014年第38週～2017年第52週, n=1,091）

年齢分布の経年変化をみると、5歳未満の症例の割合は2014年34%から2017年11%に減少した。5歳未満の報告数も減少しており、2014年第38～52週の15週間の累積報告数49例に対して2017年は1年間で34例であった。一方、成人例は2017年時点で報告数の70%を占めた（図1）。

症例の医学的な背景として、免疫不全72例（7%）、妊婦16例（1%）が報告された。113例（10%）で備考欄に基礎疾患の記載があり、腫瘍性疾患（26例、2%）、神経疾患（18例、2%）、膠原病（9例、1%）が多く、その他移植後（造血幹細胞移植、臍帯血移植、肝移植、腎移植）の症例も5例（0.5%）報告された。また、「他疾患入院中の発症」の報告は98例（9%）であった（具体的な基礎疾患名の記載のない51例を含む）。

水痘入院例全体の水痘ワクチンの接種歴は、なし393例（36%）、1回接種106例（10%）、2回接種20例（2%）、有り回数不明14例（1%）、接種歴不明が558例（51%）であった。対象期間中に定期接種機会があった1～4歳群（120例）においては、なし63例（53%）、1回接種34例（28%）、2回接種7例（6%）、有り回数不明2例（2%）、接種歴不明14例（12%）であった。0歳は水痘ワクチンの接種対象年齢未満であり、なし90%、接種歴不明10%であった（図2）。

合併症は219例（20%）で報告された。年齢群別の合併症併発頻度は、0歳19%、1～4歳28%、5～9歳32%、10～19歳18%、20～59歳15%、60歳以上25%であった。1～4歳の合併症併発例は2014年（第38～52週の15週間）12例に対して、2017年は年間3例であった。合併症の内訳は、皮膚細菌性二次感染（膿痂疹56例、蜂窩織炎3例）が最も多く、次いで、神経症状（髄膜脳炎・脳炎・髄膜炎30例、熱性痙攣25例、急性散在性脳脊髄炎3例、小脳失調3例、根神経炎1例）、肺炎（35例）・気管支炎（12例）、肝炎44例、ほか全身性の重篤合併症として播種性血管内凝固症候群（DIC）15例、敗血症11例、多臓器不全6例、内臓播種性水痘6例等が報告された。

また、326例（報告数全体の29.9%）で推定感染源が報告されており、そのうち104例（31.9%）は带状疱疹患者であった。

まとめ

水痘ワクチンの定期接種化後早期に5歳未満の水痘入院例の報告数が減少し、年齢分布は速やかに変化した。1～4歳については合併症併発例の報告数も減少した。感染症流行予測調査に

基づく水痘ワクチンの接種率 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/7452-varicella-yosoku-vaccine2016.html>) によると、2～4歳の2回接種率が年長児に比べ大きく上昇したことが示されている。定期接種対象年齢における水痘ワクチンの直接効果とともに、接種対象年齢に満たない0歳児に関しても間接効果が示唆された。一方で、1～4歳群の28%は1回接種歴があり、breakthrough varicellaの存在も示された。2回接種によるより確実な予防が望まれる。

定期接種対象年齢以上の年齢群に関しては、成人例が報告の多数を占め、5～9歳群は他の年齢群よりも合併症併発頻度が高かった。成人水痘は重症化しやすく致死率が高いことが知られている¹⁾。そのほか、重症化が懸念される免疫不全者や妊婦の症例も報告されており、さらなる水痘の流行抑制が強く望まれる。

感染源の検討においては、带状疱疹患者からの感染も多く報告された。オーストラリアでは、水痘ワクチン定期接種導入後に水痘の流行抑制に伴い带状疱疹患者の増加が報告されている²⁾。带状疱疹患者は今後重要な水痘の感染源と考えられる。

今後、より高い2回接種率の維持、年長児、成人における感受性者対策と発生動向の監視、さらには带状疱疹対策も水痘・带状疱疹ウイルス感染症の対策において重要と考えられた。

参考文献

- 1) Rawson H, *et al.*, BMJ 323: 1091–1093, 2001
 - 2) Kelly HA, *et al.*, Euro Surveill 19 (41), 2014
- 国立感染症研究所感染症疫学センター

<特集関連情報>

水痘ワクチンの効果

水痘ワクチン開発の歴史

水痘予防のための弱毒生水痘ワクチン (Oka 株) は、1974年に高橋ら¹⁾によってわが国で開発され、1985年に世界保健機関 (WHO) から弱毒生水痘ワクチンとして最も望ましい株であると認められた²⁾。現在世界中で使用されている水痘ワクチンは、すべて Oka 株ワクチンである。わが国では1986年9月に1歳以上の小児から成人への接種が認可されたが、長年にわたり任意接種であったため、自治体の接種費用助成により接種率は徐々に上昇したものの50%程度にとどまり³⁾、水痘流行を抑制するには至らなかった。一方、米国では既に1996年から本ワクチンの定期接種化が始まり、その有効性が多数報告されている。

ワクチンの効果

ワクチンの効果を評価する際に、vaccine efficacy と vaccine effectiveness (VE) という二つの指標がある。vaccine efficacy は市販前の二重盲検無作為化比較試験でその効果を評価したもので、1984年に米国で実

施された研究結果をみると、水痘ワクチンの vaccine efficacy は100%とされている⁴⁾。一方、VE はリアルワールドにおけるワクチンの有効性とされ、市販後にワクチンが実際に広く使用されている状況下での感染防御能を示している。よって、VE は予防接種施策を決めて行くうえで極めて重要な情報となる。

米国における水痘ワクチン定期接種化の効果

前述のように米国では1996年から水痘ワクチンの定期接種が開始されており、ワクチン定期接種導入前後の疫学調査で本ワクチンの有効性が証明されている。カリフォルニア州、ペンシルベニア州、テキサス州内の3都市における積極的疫学調査の結果、19～35か月児の本ワクチン接種率が観察開始から2000年までに約80%まで上昇し、それに伴い2000年の水痘患者数が1995年に比べ71～84%も減少した⁵⁾。多数の疫学成績を総合すると、水痘ワクチン定期接種により外来ならびに入院水痘患者数、水痘関連の劇症型溶連菌感染症症例数、死亡数などが低下し、医療経費削減の観点からも極めて大きな効果を挙げたことが分かる^{6,7)}。しかしながら、その後の米国の成績をみると、水痘患者の減少に伴いナチュラルブースター効果が減弱したことによるワクチン接種後罹患 (以下 breakthrough 水痘) 例が増加してきたことが明らかとなった⁸⁾。この成績を基に、現在米国では1歳時と就学前に MMR ワクチンと同様に水痘ワクチンの2回接種が推奨されている。

米国 Centers for Disease Control and Prevention による水痘ワクチン2回接種の VE を評価した研究のメタ解析では、水痘流行時のコホート研究4報と症例対照研究4報が最終的に評価対象となり、いずれの研究デザインにおいても VE は91% (95%信頼区間: 84–95%) と95% (95%信頼区間: 90–97%) と非常に高い感染防御能が示されていた (次ページ図1)⁹⁾。

わが国での水痘ワクチンの感染防御効果

前述のように2014年10月からわが国においても水痘ワクチンの2回接種が定期接種として開始され、先行する米国同様の水痘患者数の抑制効果が期待された。実際に国立感染症研究所・感染症疫学センターからの報告をみても、2015年以降水痘患者数は著明に減少している¹⁰⁾。このような現状におけるわが国の水痘ワクチン2回接種の感染防御効果を科学的に証明するため、愛知県下関連施設において症例対照研究を実施した。

水痘疑いの患者が発生した場合、水疱ぬぐい液を採取したのち分子生物学的検査法で水痘・带状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) 感染を証明した。その後、各施設で年齢、性別をマッチさせたコントロール症例2例を登録して症例対照研究を実施した。臨床的に水痘が疑われた225症例のうち182例で VZV 感染が証明された。1歳以上の水痘患者171例における水

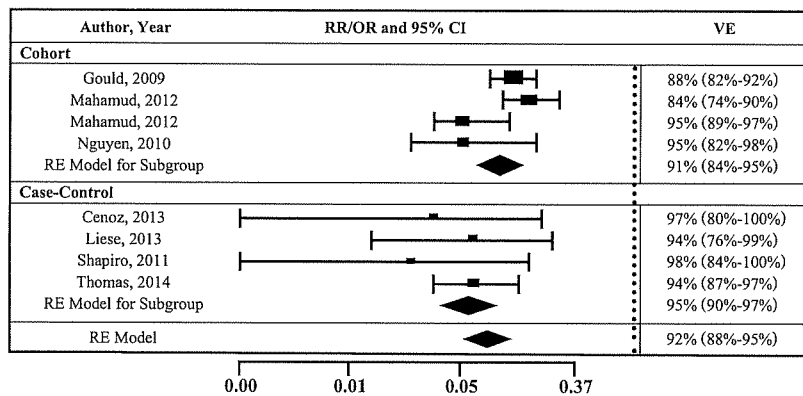


図1. 水痘ワクチン2回接種のvaccine effectivenessに関するメタ解析の結果
(文献9より引用)

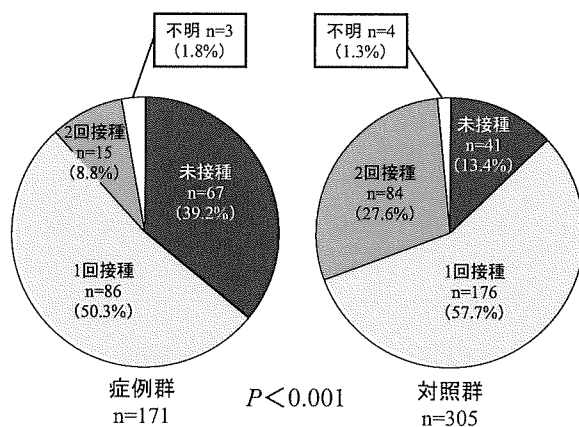


図2. 分子生物学的診断で確定診断された1歳以上の水痘患者と対照群の水痘ワクチン接種歴の比較(文献11より引用)

痘ワクチン接種歴は、未接種67例 (39.2%)、1回接種86例 (50.3%)、2回接種15例 (8.8%) であった。一方、305例の対照群における水痘ワクチン接種歴は、未接種41例 (13.4%)、1回接種176例 (57.7%)、2回接種84例 (27.6%) と、対照群では1回もしくは2回接種後の者が多かった (P<0.001) (図2)。MR ワクチン接種歴については両群で差は認めなかった。以上のデータから算出した水痘ワクチンの VE は、未接種に対し1回接種の VE が76.9%、2回接種の VE が94.7%であった¹¹⁾。

よって、日本における水痘ワクチン2回接種の感染防御効果は先に示した欧米諸国と同等で、現在実施されている定期接種スケジュールの妥当性が証明された。ただし、1回接種の VE は不十分であり、2回接種の徹底が今後水痘を制御するために極めて重要となる。

引用文献

- 1) Takahashi M, *et al.*, Lancet 2: 1288-1290, 1974
- 2) WHO, Requirements for varicella vaccine, WHO technical report series 725, 1995
- 3) Ozaki T, *et al.*, Vaccine 23: 1205-1208, 2005
- 4) Weibel RE, *et al.*, N Engl J Med 310(22): 1409-1415, 1984

- 5) Seward JF, *et al.*, JAMA 287: 606-611, 2002
- 6) Marin M, *et al.*, Pediatrics 122: 744-751, 2008
- 7) Patel RA, *et al.*, J Pediatr 144: 68-74, 2004
- 8) Chaves SS, *et al.*, N Engl J Med 356: 1121-1129, 2007
- 9) Marin M, *et al.*, Pediatrics 137(3): e20153741, 2016
- 10) 国立感染症研究所, IDWR 20(5), 2018
- 11) Hattori F, *et al.*, Vaccine 35: 4936-4941, 2017

藤田保健衛生大学医学部

小児科学 吉川哲史

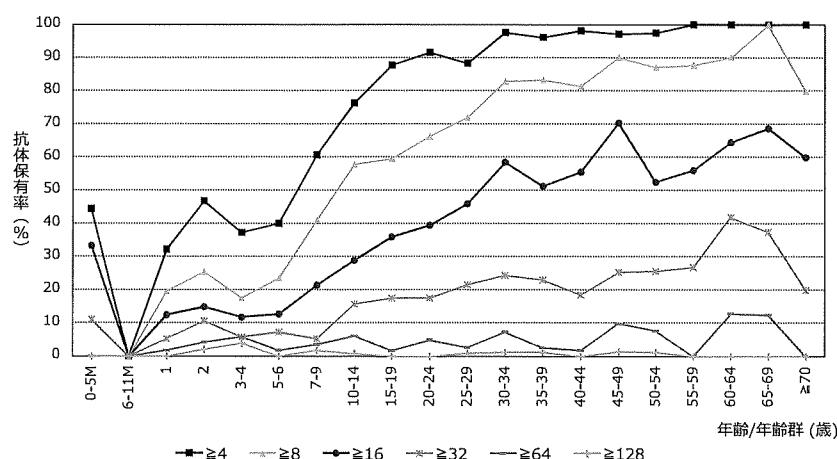
<特集関連情報>

水痘抗体保有状況：2014～2017年度感染症流行予測調査事業より

はじめに

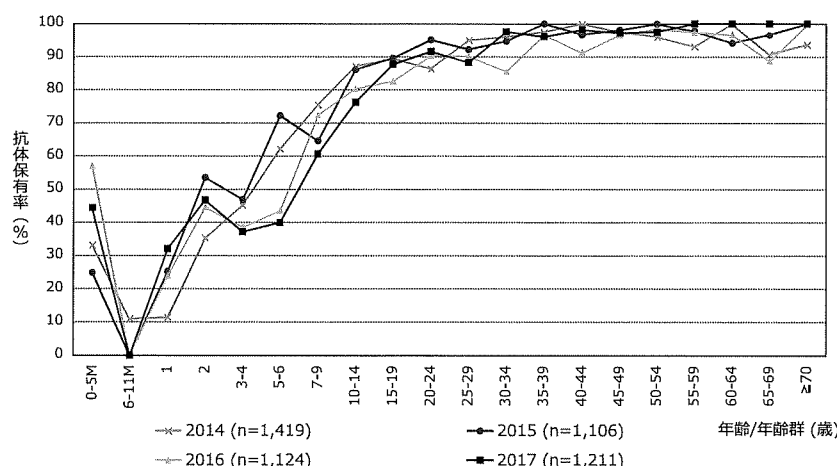
水痘ワクチンは高橋理明博士によって開発された日本発の弱毒生ワクチンであり、国内では1987年から任意接種として接種が始まった。しかし、接種率は30～40%程度と低く、毎年約100万人が水痘に罹患していたと推定されている。そこで、水痘の流行を抑制し、重症水痘を予防することを目的として、2014年10月から予防接種法に基づく定期的予防接種対象疾病 (A 類疾病) に導入された。定期接種の対象年齢は、1歳の誕生日の前日から3歳の誕生日の前日までで、接種回数は2回である。標準的には生後12～15か月までの間に1回目接種を行い、2回目は1回目接種後3か月以上あけて、標準的には6～12か月経過した時期に行うこととなっている。また、2014年10月1日～2015年3月31日までに限っては、3歳の誕生日当日から5歳の誕生日の前日までの幼児も定期接種の対象となった。ただし定期接種として受けられる回数は1回のみであった。

予防接種法に基づく感染症流行予測調査事業では、国民の抗体保有状況等を把握することで、効果的な予



【水痘感受性調査実施都府県】千葉県、東京都、神奈川県、大阪府

図1. 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況
—2017年度感染症流行予測調査より(2018年3月現在暫定値)—



【水痘感受性調査実施都府県】

2014年度：千葉県、東京都、京都府、大阪府、佐賀県、2015年度：千葉県、東京都、京都府、大阪府、
2016年度：千葉県、東京都、神奈川県、大阪府、2017年度：千葉県、東京都、神奈川県、大阪府

図2. 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況(EIA価 ≥ 4.0):年度別比較
—2014～2017年度感染症流行予測調査より—

防接種施策の立案に役立てることを目的として、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層における予防接種状況ならびに抗体保有状況について調査を行っている。水痘の感受性調査(抗体保有状況調査)は、2014年度に水痘ワクチンが定期接種に導入されて以降、毎年度実施されている。

今回、直近年度である2017年度を中心に、4年間の結果についてまとめたので報告する。なお、2017年度の結果は2018年3月時点の暫定値である。

調査対象

2014～2017年度の水痘感受性調査は下記の都府県で実施され、水痘・帯状疱疹ウイルスに対するIgG抗体価の測定はEIA法を用いて各都府県衛生研究所において行われた〔2014年度(n=1,419):千葉県、東京都、京都府、大阪府、佐賀県、2015年度(n=1,106):千葉

県、東京都、京都府、大阪府、2016年度(n=1,124):千葉県、東京都、神奈川県、大阪府、2017年度(n=1,211):千葉県、東京都、神奈川県、大阪府〕。なお、被験者からの採血時期は、毎年、当該年度の7～9月である。

水痘EIA抗体保有状況

直近年度である2017年度の年齢/年齢群別の水痘EIA抗体保有状況を図1に示した。EIA法により抗体陽性と判定される抗体価4.0以上の保有状況についてみると、0～5か月齢では母親からの移行抗体と考えられる抗体保有者が44%存在していたが、移行抗体が減衰する6～11か月齢では0%であった。その後、定期接種対象年齢である1歳で32%となり、2歳で47%になった。定期接種が完了していると考えられる3～4歳群の抗体保有率は37%と低く、5～6歳群でも40%と低いままで、乳幼児期に多数の感受性者が残されて

いた。小学校低学年である7～9歳群でも抗体保有率は61%と低く、小学校高学年～中学生の10～14歳群でも76%と低かった。15～29歳群で概ね90%となり、30～54歳群で95%以上、55歳以上で100%になった。

水痘 EIA 抗体保有状況の年度別比較

水痘ワクチンが定期接種に導入された2014年度調査は、定期接種開始(2014年10月)直前の抗体保有状況を示す。定期接種開始後3年間の水痘 EIA 抗体保有状況(EIA 抗体価4.0以上)とあわせて前ページ図2に示した。1歳児の抗体保有率は定期接種開始後上昇したが、3歳以上14歳までの抗体保有率は定期接種化後3年を経過した2017年度調査が最も低かった。15歳以上では、この4年間に大きな差は認められておらず、概ね90%以上の抗体保有率であった。

まとめ

2014年10月から始まった水痘ワクチン定期接種化に伴い、小児の水痘患者数は大幅に減少し¹⁾、特に、定期接種対象年齢での水痘入院例が減少している²⁾。2017年度の抗体保有率をみると、現在、定期接種年齢およびこれまで定期接種年齢であった1～6歳群の抗体保有率は50%未満と低く、さらに7～14歳群にも多数の感受性者が蓄積されていた。水痘の流行が抑制され水痘罹患年齢が上昇すると、重症化のリスクが高い15歳以上の水痘患者が増加することに繋がる。今後はさらに調査数・調査自治体数を増やして予防接種歴とともに解析し、詳細に現状を把握するとともに、小児に多数残された感受性者対策を検討する必要がある。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所 感染症疫学センター, IASR 37: 116-118, 2016
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1005-disease-based/sa/varicella/idsc/iasr-in/6331-436d05.html>
- 2) 国立感染症研究所, 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化～感染症発生動向調査より・第3報～
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1593-disease-based/sa/varicella/idsc/idwr-sokuhou/7620-varicella-20171020.html>

国立感染症研究所感染症疫学センター

多屋馨子 佐藤 弘 大石和徳
 同 ウイルス第一部

山田壮一 西條政幸

2014～2017年度水痘感受性調査および
 予防接種状況調査実施都府県:

千葉県, 東京都, 神奈川県, 京都府,
 大阪府, 佐賀県

<特集関連情報>

外国人渡航者・居住者の成人水痘

水痘はヘルペスウイルス科の水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)の初感染により発症する発熱と発疹を主症状とする疾患である¹⁾。世界保健機関(WHO)は、全世界で少なくとも年間1億4,000万人が水痘を発症し、4,200人が死亡すると推定している²⁾。水痘ワクチンは、健常児における有効率(vaccine effectiveness)は軽症から重症すべてで80～85%、重症で100%とされ¹⁾、接種後罹患(breakthrough varicella)への懸念から、多くの先進国では2回接種が推奨されている。日本でも2014年10月から水痘ワクチンが定期予防接種対象となり、生後12～15か月に1回目、3カ月以上あけて3歳未満で2回目の接種が行われ、以降、定期接種対象年齢を中心に水痘患者報告数の減少が確認されている³⁾。

国立国際医療研究センター・国際感染症センターでは、2012年1月～2016年12月までの5年間に22例の成人外国人水痘患者を診療した。年齢の中央値は19(範囲18～35)歳、11例がベトナム人、5例が中国人、その他6カ国から1例ずつであった。東京在住の21名中、18名は留学生であった。3例が強い倦怠感のため、2例が隔離を目的に、入院治療を要した。

外国人成人水痘症例22例のうち10例は、同一の語学学校に通い、その学生寮に暮らす留学生であった。このアウトブレイクでは、発端者であるベトナム人学生の水痘発症から2カ月の間にベトナム人8例、中国人1例が次々と発症した。該当の語学学校に通う留学生を対象として調査したところ、37%(30/81)は水痘の既往あり、7.4%(6/81)は少なくとも1回の水痘ワクチン接種歴ありと申告した。曝露後予防が可能であることについて語学学校に情報提供したものの、実際に受診した学生はいなかった。

当センターの外国人成人水痘症例は、水痘対策に関わる複雑な背景を如実に反映している。以下に詳述する。

まず、国によって異なる定期接種ワクチンプログラムがある。水痘ワクチンはWHOによるExpanded Program on Immunization (EPI)には含まれず、多くの国で定期予防接種プログラムの対象となっていない。日本には200万人以上の外国人が在留しているが、大多数が中国(30%)、韓国(20%)、フィリピン(10%)国籍である⁴⁾。中国では、1990年代後半に水痘ワクチンが承認され、以降任意接種が行われている⁵⁾。北京での研究では、幼稚園児および小学生での接種率は80%程度であるが、ほとんどは接種回数が1回であり、breakthrough varicellaのアウトブレイクも近年問題となっている⁵⁾。また、韓国では、2005年から水痘ワクチン1回接種が12～15か月の小児を対象に定期接種と

なったが、95%以上の高い接種率にもかかわらず水痘症例の発生が続いている⁶⁾。

次に、温帯地域と熱帯地域では水痘の疫学が大きく異なる。温帯地域では90%以上が10代以前に水痘に感染するが、熱帯地域では罹患時期が遅く、多くの成人が水痘に感受性を有した状態であることが知られている^{1, 2)}。その理由として、人口密度、温度や湿度によるVZVの感染性の変化、社会的要因（保育園など）が推定されている¹⁾。

訪日、在留外国人はいずれも急激に増加している。2017年の訪日外国人は2,869万人⁷⁾、在留外国人は247万人⁴⁾に及ぶ。渡航者は、公共交通機関での移動、mass gatheringなどの行動様式から、感染症のリスクが高い。また、日本はインドネシア、フィリピン、ベトナムから看護師・介護士を医療現場へ受け入れている。带状疱疹の患者を看護した外国人看護師が水痘を発症した報告もあり、より一層の注意を要する集団と言えるだろう。

さらに、外国人留学生数の増加がある。2017年、日本には26万7,000人の外国人留学生在籍しており、その数はここ数年急激に増加している⁸⁾。9割以上をアジア人留学生が占め、出身国の内訳は中国40.2%、ベトナム23.1%、ネパール8.1%、韓国5.9%、台湾3.4%である⁸⁾。そもそも、学生間の濃厚接触、教室などの込み合った環境から、学校というのは感染症が流行しやすい環境である。アメリカでは、American College Health Associationが入学許可前の確認を推奨しており、この中に水痘ワクチン接種2回または抗体価確認も含まれている⁹⁾。しかし、日本には外国人留学生に対する入学前および入学時の健康診断に関する規定はなく、各教育機関が独自に行っている。日本でも水痘ワクチンは定期接種対象疾患となったが、現時点では、留学生と交流することが想定される15~30歳の日本人の10%程度はVZVに対する免疫を持たない¹⁰⁾。留学生により持ち込まれた水痘が日本人学生に広がる可能性は十分に考えられる。

これらの背景のもと、わたしたちは、VZVへの免疫を持たない多くの外国人を本邦へと受け入れている。水痘は、その高い感染性、ワクチン2回接種の有効性に鑑み、適切な対策をとり、しっかりと予防すべき疾患である。2020年東京オリンピック・パラリンピックというmass gatheringを控え、わが国を訪れる外国人に対する水痘対策に真剣に取り組む必要がある。

参考文献

- 1) Heininger U, Seward JF, Lancet 368 (9544): 1365-1376, 2006
- 2) WHO, Weekly Epidemiological Record, Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper 2014
<http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>

- 3) 国立感染症研究所, 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化 ~感染症発生動向調査より・第3報~ 2017 [cited 2018 April 20th]
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/7620-varicella-20171020.html>
- 4) 法務省, 在留外国人統計 (旧登録外国人統計) 統計表
http://www.moj.go.jp/housei/toukei/toukei_ichiran_touroku.html
- 5) Zhang X, *et al.*, Vaccine 32 (29): 3569-3572, 2014
- 6) Oh SH, *et al.*, Clin Vaccine Immunol 21 (5): 762-768, 2014
- 7) 日本政府観光局, 統計データ (訪日外国人・出国日本人)
https://www.jnto.go.jp/jpn/statistics/visitor_trends/index.html
- 8) 独立行政法人日本学生支援機構 (JASSO), 平成29年度外国人留学生在籍状況調査結果
https://www.jasso.go.jp/about/statistics/intl_student_e/2017/index.html
- 9) Association TACH, ACHA Guidelines Recommendations for Institutional Prematriculation Immunizations, 2016
- 10) 国立感染症研究所, 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況の年度比較, 2014-2016年 [cited 2018 April 20th]
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/7200-varicella-yosoku-year2016.html>

国立国際医療研究センター

国際感染症センター

高谷紗帆 忽那賢志 大曲貴夫

<特集関連情報>

免疫不全患者と水痘・带状疱疹ウイルス～造血器疾患を中心に～

1. はじめに

悪性腫瘍や移植患者などでは、疾患自体あるいはその治療により引き起こされる免疫不全、特に水痘・带状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) に対する特異的細胞性免疫の低下により、一般人口よりも高率にVZV感染症を経験する。造血器疾患であれば、リンパ球の産生低下や化学療法に伴う機能障害、移植〔特に同種移植後の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) とその治療のための免疫抑制剤・ステロイド〕などで発症リスクが高まる。それは時に重篤化し、生活の質 (quality of life: QOL) を低下させ、また、後遺症を残したり、時に致死経過を辿る場合もある。従って、個々の患者の背景 (年齢, 疾患, 治療内容など) を評価し、経時的な免疫状態を把握して、

極力発症を未然に防ぐべく対策を講じることが重要となる。

2. 疫学と臨床学的特徴

免疫不全状態では、既に潜伏している VZV が再活性化し、帯状疱疹を引き起こすリスクが高い。化学療法や自家造血幹細胞移植（自家移植）に比べて、同種造血幹細胞移植（同種移植）患者での帯状疱疹の発症率がより高く、抗ウイルス薬の予防投与を行わない場合の移植後 1 年以内の発症率は 30～40% にのぼる。播種性皮膚病変を呈する患者や、限局性の皮膚病変でも細菌感染を合併したり、帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia: PHN）を伴う患者が多い。また、症状が非典型的である場合が多く、診断に難渋する場合がある。特に皮膚病変を伴わずに突然の腹痛で発症したり、劇症肝炎を合併して短期間で致死経過を辿ったりすることがある内臓播種型には注意が必要である。多くの場合、典型的な皮膚病変から診断は比較的容易だが、非典型的な場合は皮膚病変の擦過検体を用いた VZV 抗原検出のための蛍光抗体法、皮膚病変を伴わない内臓播種型が示唆される場合は PCR 法による血中 VZV 検出などの検査を行い診断する。

3. リスク要因と抗ウイルス薬の予防投与

免疫不全と一概に言っても、そのレベルは個々の患者で異なる。例えば、悪性腫瘍全般における感染管理のガイドラインでは、高リスク要因として、同種移植、ステロイド治療を要する GVHD、プロテアソーム阻害薬やアレムツズマブの使用が、中間リスク要因としては、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、プリンアナログ製剤の使用、自家移植が挙げられ、そのリスクに応じた抗ウイルス薬の予防投与が推奨されている¹⁾。

特にリスクが高い同種移植患者における抗ウイルス薬の予防投与の有用性は立証されており、本邦および欧米のガイドラインではアシクロビル（acyclovir: ACV）または ACV のプロドラッグであるバラシクロビル（valacyclovir: VCV）の長期予防投与が推奨されている²⁻⁴⁾。当初は、高用量の ACV を用いて比較的期間を短く（移植後 6 カ月など）規定した予防法が試みられたが、投与中止後に帯状疱疹を発症する 경우가多く、全発症率を低下させるには至らなかった。その後、ACV の投与量を減量し、投与期間を延長する方向で検討が繰り返され、欧米では、現在、ACV 800mg/回 1 日 2 回または VCV 500 mg/回 1 日 2 回による予防投与が推奨されている^{3, 5, 6)}。国内の検討では、200～400mg/回 1 日 1 回など、より少ない投与量を用いた予防対策の有効性が確認されている^{7, 8)}。

予防投与期間については、まだ一定の見解は得られていないものの、ある程度十分な免疫回復が期待できる時期まで予防投与が継続されることが推奨される。同種移植であれば少なくとも移植後 1 年で、慢性 GVHD

合併時や免疫抑制療法下では延長を考慮する^{3, 4)}。また、自家移植であれば少なくとも移植後半年～1 年、その他前述の中～高リスク要因に該当する場合において、CD4 陽性細胞数を参考にして投与期間を調整するなどの工夫もなされている¹⁾。抗ウイルス薬の予防投与に関しては、200～400mg/回 1 日 1 回などの少量でも良いので宿主免疫が十分回復するまで継続することが重要であろう。

4. 予防接種の展望と課題

同種移植患者では、ACV の長期予防投与を行ってもなお、中止後に帯状疱疹を発症したり、ブレイクスルー VZV を経験することがある。そのため、VZV 特異的細胞性免疫を誘導するためのワクチン接種が検討されている。本邦および欧米におけるガイドラインには、移植後少なくとも 2 年以上かつ免疫抑制剤終了後 1 年以上経過など一定の条件をクリアした患者に対する弱毒生ワクチンの接種の推奨に関する記載があるが^{9, 10)}、現時点では、その有効性は科学的に証明されていない。本邦では、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」が用いられ、力価および副作用の観点からその有用性が期待されるものの、生ワクチンであるため、移植後 2 年以内に接種することは許容されていない。また、ワクチン株による VZV 発症リスクも考慮する必要がある。一方、近年ではサブユニットワクチンや不活化ワクチンの開発も進められており¹¹⁾、弱毒生ワクチンよりも早い段階での接種が可能、かつ予防接種に起因する発症リスクもないことから、同種移植患者における実用化が切望される。

5. おわりに

造血器疾患を中心とした免疫不全患者においては、原疾患に対する治療の進歩による免疫不全状態の多様化とも相まって、VZV 感染症のリスクは依然として高い。予防的抗ウイルス薬投与の導入により、重症感染症に至るリスクは低下したが、PHN などの合併症は QOL を著しく損ねる可能性がある。さらなる VZV 感染症の克服に向けて、抗ウイルス薬の予防量および投与期間の検討とともに、宿主の免疫応答を惹起する予防接種を組み合わせた新たな予防対策を模索する必要があるだろう。

参考文献

- 1) Baden LR, *et al.*, J Natl Compr Canc Netw 14: 882-913, 2016
- 2) 造血細胞移植ガイドライン、ウイルス感染症の予防と治療、ヘルペスウイルス感染 (HSV・VZV)、日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, 2018
- 3) Tomblyn M, *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238, 2009
- 4) Zaia J, *et al.*, Bone Marrow Transplant 44: 471-482, 2009
- 5) Boeckh M, *et al.*, Blood 107: 1800-1805, 2006

- 6) Erard V, *et al.*, Blood 110: 3071-3077, 2007
- 7) Asano-Mori Y, *et al.*, Am J Hematol 83: 472-476, 2008
- 8) Kanda Y, *et al.*, Bone Marrow Transplant 28: 689-692, 2001
- 9) Rubin LG, *et al.*, Clin Infect Dis 58: e44-100, 2014
- 10) 造血細胞移植ガイドライン, 予防接種 (第3版), 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, 2018
- 11) Bharucha T, *et al.*, Hum Vaccin Immunother 13: 1789-1797, 2017

虎の門病院血液内科
湯浅光博 森 有紀

<特集関連情報>

带状疱疹の兵庫県内における30年間の動向把握から見てきたもの

はじめに

兵庫県皮膚科医会では、1986年3月より18疾患の皮膚感染症のサーベイランスを実施している¹⁾。今回1987年1月～2016年12月までの30年間のデータをもとに、带状疱疹の疫学動向とサーベイランスの意義を報

告する。

サーベイランスの方法

兵庫県は、地域の特徴により10地域に分類される。総人口は5,534,800人(2017年3月現在)で、サーベイランスを開始した1986年に比べると256,750人の人口増加が認められた。また現在、神戸、阪神南、阪神北、東播磨地域で兵庫県全人口の70%を占めている。

兵庫県皮膚科医会会員数は356名(2015年12月現在)で、その会員が診療をしている施設が大学病院・病院で35施設、診療所で229施設である。兵庫県下に25の皮膚科医療機関の定点(大学病院・病院5, 診療所20)を置き、定点の割合も各地域の人口割合に合うように神戸、阪神南、阪神北、東播磨地域で70%を占めるように配置している。各定点施設より月に1回、調査票を回収するというやり方で、サーベイランスを実施した。毎月報告される定点施設からの各疾患の合計を、その月の定点数で除することにより、1定点当たりの1カ月平均報告例数を得た。ただし常に25定点で実施したわけではなく、特に1995年の阪神大震災後のしばらくの期間は定点数が少なくなった。

带状疱疹のサーベイランスの結果

1987～2016年までの30年間で带状疱疹の患者総数は69,952名であった。統計をとりはじめた1987年から

の患者報告数に比べると、2016年のそれは47.2%増加した(図1)。性別では男性患者は30,800人、女性患者が39,152人で女性に多い傾向がある。10代と30代のみ女性がやや少なくなっているが、その差は30代に大きい。これは子育てで水痘に罹患した子供と接触する母親が多いためブースター効果が働いた可能性が示唆される。年齢別分布では50～70代にピークが認められた。各年齢層での推移をみると、60歳以上の増加率が非常に高く、40歳以下の増加率は統計を取り始めた時とあまり変化はなく、患者数の増加は、60歳以上の

年齢層で患者数が増加したことによるものと分かる。季節変動をみると、夏に多い傾向があった。带状疱疹は8月にピークがあり、水痘と相反関係が成り立っており、水痘患者に接触する機会が増えると带状疱疹の発生率が減少し、水痘・带状疱疹ウイルスに対する追加免疫が带状疱疹の発生率を減少させるという報告を裏づける²⁾。

近年、水痘ワクチンの接種率が高まった結果、带状疱疹の患者数、年齢別分布に変化が認められる。

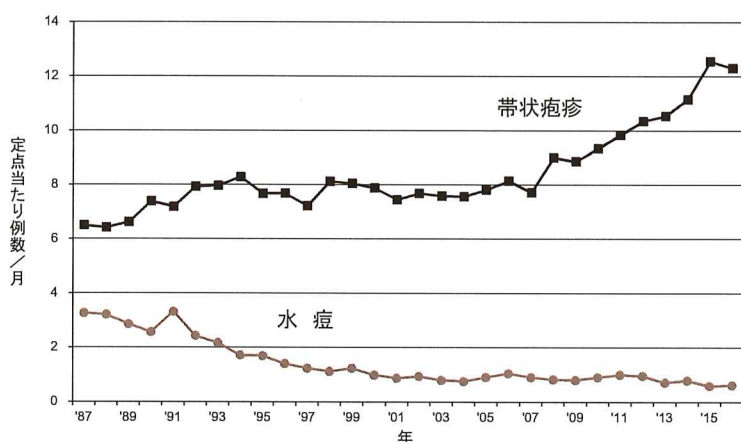


図1. 带状疱疹・水痘の年度別1カ月当たりの平均例数

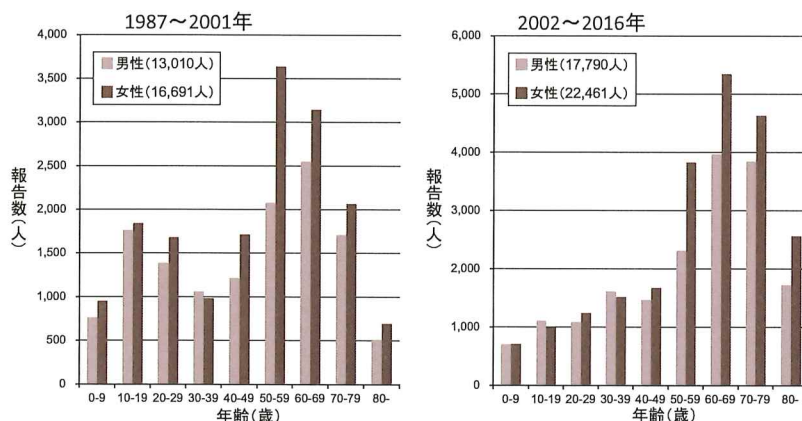


図2. 前期、後期での性別・年齢別の患者分布

30年間の帯状疱疹のデータを前期(1987～2001年)と後期(2002～2016年)に分けて性別・年齢別分布をみると、前期では10～20代と50～60代に峰のある二峰性のパターンが認められる(前ページ図2)。水痘患者に接する機会の多い子育て世代の30代の男女の患者数が少ないという我々のデータは、帯状疱疹ワクチンの追加接種が帯状疱疹の発生率を減少させる報告を支持する。小児への水痘ワクチン接種が浸透し始め、水痘の患者数が激減し始めた後期では、二峰性のパターンが崩れ、10～20代より30代の患者数が増加した(前ページ図2)。これは「宮崎スタディ」と呼ばれる先行研究とほぼ同じ結果である³⁾。今後水痘ワクチンの定期接種化により、小児における水痘患者が減少することに従い、帯状疱疹に対する免疫のブースター効果を得る機会が益々減少することによって、患者数の増加、季節変動が変化する可能性が予想される。

結 語

兵庫県皮膚科医会では30年間継続して実施されたサーベイランスから得られた莫大なデータをもとに帯状疱疹の動向を検討してきた。帯状疱疹患者では治癒後に続く神経痛(帯状疱疹後神経痛)により quality of life (QOL) が著しく低下することがある。近年、小児の水痘ワクチンの接種率の高まり、核家族化、少子化等による水痘罹患者に接する機会が少なくなっている。そのため、水痘・帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫能が低下し、それに伴い年齢別分布に変化がみられている。また50歳以上では罹患率が高まる傾向にあること、帯状疱疹後神経痛によりQOLが低下する場合が多いことを考慮すると、高齢者への水痘・帯状疱疹ワクチン接種が今後益々推奨されるべきであると考えられる。水痘ワクチンを接種された小児が将来、壮齢・高齢になる社会では、帯状疱疹を発症するリスクが低下すると報告されている⁴⁾。2014年10月より水痘ワクチンの定期接種が開始され、将来日本では、帯状疱疹の発生が低下する可能性があり、今後も詳細に調査する計画である。最後に、ここに記したすべてのデータは、兵庫県皮膚科医会の全会員の協力によって得られたものであることを記すとともに、会員の皆さまに深甚の謝意を表する。

参考文献

- 1) 倉本 賢, 日臨皮会誌 34 (6): 688-694, 2017
- 2) Thomas SL, *et al.*, Lancet 360 (9334): 678, 2002
- 3) Toyama N, J Med Virol 81: 2053-2058, 2009
- 4) Weinmann S, *et al.*, J Infect Dis 208 (11): 1859, 2013

兵庫県皮膚科医会
倉本 賢

<特集関連情報>

帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ (1997-2017)」アップデート

はじめに

最初の帯状疱疹の疫学は、1965年に Hope-Simpson¹⁾により報告されている。彼は、高齢者の発症率が高いこと、および、水痘または帯状疱疹を有する個体からの水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) への外因性曝露が、VZV 特異的細胞性免疫を高めることにより、帯状疱疹のリスクを減少させるとの仮説を立てた。その上で水痘の流行が帯状疱疹の発症を減少させているという彼の調査結果は、水痘患者との接触および帯状疱疹の発症に関する他の疫学研究によっても確認されている²⁾。それ以降、多くの調査が行われてきており、それらの帯状疱疹の疫学について世界各国の論文をまとめ紹介したものとして Kawai ら³⁾の文献がある。「宮崎スタディ (1997-2006)」⁴⁾では、10代に小さな峰があり、30代に凹みを持ち、50代より急激に増え、60代・70代に大きな峰のある2峰性があることを報告している。30代が低い理由としては、子育て世代であることから水痘患児との接触機会が多く、ブースター効果が得られて、発症が抑制されるためと推測した。また、その中で、水痘流行と帯状疱疹の発症は、鏡像関係になっており、水痘の少ない夏に帯状疱疹が多く、水痘の多い冬には帯状疱疹が少ないことを明らかにした。本稿で紹介する「宮崎スタディ (1997-2017)」は、現在も進行中の世界で最大規模の帯状疱疹の疫学調査であり、今回は、1997～2017年までの21年間の集計結果と、2014年10月からの水痘ワクチン定期接種化が帯状疱疹の疫学にどのように影響したかについて報告する。

対象と調査方法

1997～2017年にかけての21年間にわたり、宮崎県皮膚科医会に属する皮膚科診療所33施設と総合病院10施設を受診した帯状疱疹の性別・年齢を月ごとにまとめた。対象患者は、帯状疱疹の初診患者のみで、帯状疱疹後神経痛の患者は除外した。また、疑診例(蛍光抗体法等で確認できない症例)や他の宮崎県皮膚科医会所属医療機関受診の重複患者も除外した。宮崎県皮膚科医会のサーベイランスは、宮崎県全体の帯状疱疹患者の約85%をカバーし、臨床的に帯状疱疹と診断された患者をPCR法で検証したところ、臨床診断の陽性的中率は約98%であった⁵⁾。

発症数・発症率の年次変化

帯状疱疹は、宮崎県においても年々増加傾向にあり、この21年間で、県人口は8.3%減少しているにもかかわらず、帯状疱疹の年総数は54.5%増加し、平均発症率も68.1%上昇した。帯状疱疹の総数は112,267人で平均発症率は4.69/千人年であった(次ページ図1)。50代から急激に増加し、数のピークは、男女とも60代で、

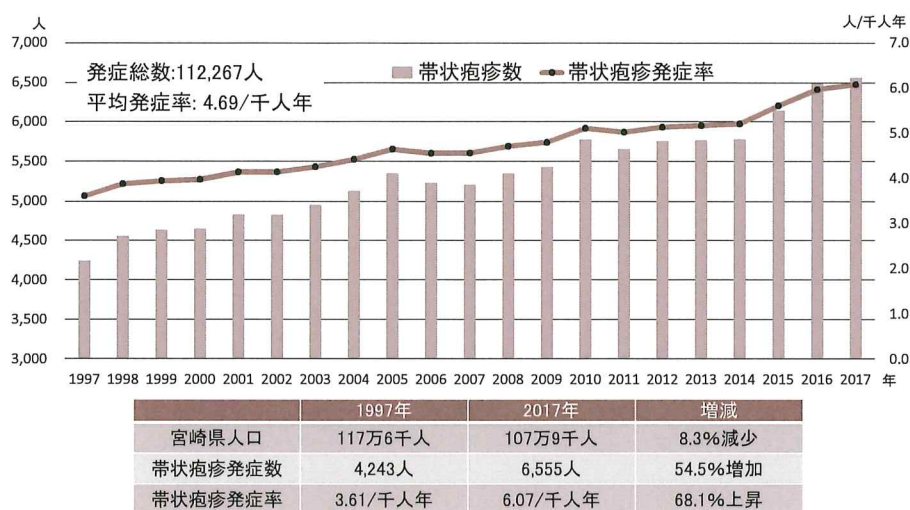


図1. 宮崎スタディ: 带状疱疹発症数と発症率の年次推移、1997～2017年

率のピークは、女性70代、男性80代であった。

高齢化社会と带状疱疹

1997年には40代が最も多い人口構成であったが、2017年は60代が最も多くなり、60歳以上の人口割合も25.2%から38.5%に上昇している。それに伴い带状疱疹の数も増えてきていて、带状疱疹の約7割が、50歳以上であり、高齢者の増加が带状疱疹の数を引き上げている一因になっていると思われる。ただし、特に60歳以上で発症率の上昇が顕著であり、高齢者においても発症率が増加していることから、带状疱疹の増加は、高齢化社会のみに起因するのではないかもしれない。

水痘ワクチン定期接種化による影響

水痘予防接種プログラムは、地域社会のVZVを減少させ、VZVに対する免疫力を高める可能性を減少させるため、水痘ワクチン接種の導入は集団における带状疱疹発生を増加させる可能性があるとの仮説が立てられている。Yihら⁶⁾によれば、1998～2003年間のマサチューセッツでの、Oka株水痘ワクチンによる全面的なワクチン接種により、水痘発症率が減少する一方、带状疱疹発症率は増加した。本邦でも、2011年4月に日本小児科学会が水痘ワクチンの2回任意接種を勧奨し、2012年4月から2回目の推奨接種期間を「5歳以上7歳未満」から「18か月以上2歳未満」に変更した。宮崎県においても水痘が徐々に減少し始め、宮崎市の2013年4月からの補助事業の導入や、2014年10月からの定期接種開始により、水痘の流行は激減した。その結果、水痘は年間を通して減少し、季節性は消失した。この水痘減少の影響で、带状疱疹も夏に多く冬に少なくなるという季節性があまりみられなくなった。このことは、ワクチン接種の影響が年間を通じての带状疱疹の増加に関連しているものと推察される。また、年代別にみると、定期接種前の2012～2014年に

比べ定期接種後の2015～2017年は20～40代と60歳以上で発症率が上昇している。1997年からの発症率の変化率は、全年代で徐々に増加している。特に、2014年10月の定期接種後、20～40代の若年層で変化率が最も大きくなっている(次ページ図2)。このことから、定期接種の影響を最も受けた世代は、高齢者層よりも若年層の方がより大きいと推察できる。従来、ブースター効果により带状疱疹が少なくなっていた若年層は、定期接種による水痘の減少によって、その影響が少なくなった。その結果、発症率が上昇して2峰性も消失したと思われる。

診療データベースによる带状疱疹の発症の予測

带状疱疹の疫学として世界的にその頻度が認められているのは、全数把握でPCRによる診断が行われたOxmanら⁷⁾の研究と小豆島の疫学研究⁸⁾で、60歳以上では年間100人に1人であり、宮崎スタディ⁴⁾の捕捉率からも、60歳以上は100人に1人である。また、宮崎スタディ⁹⁾で带状疱疹の2回発症患者は約6%で、1年間以内の再発は、1,125例中9例であり、1年以内に再発することは、極めてまれである。今回、2012～2017年の診療情報データベースによる带状疱疹の発症者の推定が発表された¹⁰⁾。この带状疱疹患者数は宮崎スタディにおける県全体のカバー率85%を考慮しても、宮崎スタディの約2倍の患者数で、平均発症率も14.8/千人年となっている。これは、Oxmanら⁷⁾の研究と小豆島の疫学研究⁸⁾からも乖離した数字となっているが、再発症例についての取り扱いが明らかになっていない。また、川島ら¹¹⁾によると、带状疱疹で皮膚科受診した患者のうち、23.2%は、他科受診を経由して来ていることから、他科との複数受診や他の疾患が紛れ込んでいる可能性が否定できない。今後、日本の带状疱疹の疫学の信頼性を高めるためには、再発症例の取り扱い、および他科との複数受診や带状疱疹以外の疾患が

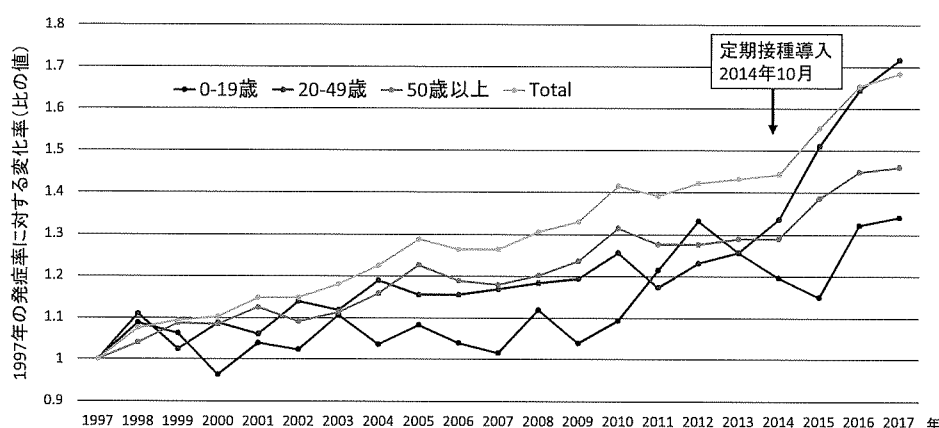


図2. 1997年の発症率に対する1998～2017年までの年間発症率の比の値

紛れ込むことのないデータの分析が重要である。

おわりに

水痘減少によるブースター効果の抑制に伴う、带状疱疹の増加と、高齢化の進行による带状疱疹の増加で、これからは、Hope-Simpson¹⁾の報告と同様の経年性の変化になるのかもしれない。ただし、2016年3月から認可された带状疱疹予防ワクチンおよび近々上市されるサブユニットワクチンが普及すると、高齢者の带状疱疹が減少することも予想される。

文 献

- 1) Hope-Simpson RE, Proc R Soc Med 58: 9-20, 1965
- 2) Thomas SL, *et al.*, Lancet Infect Dis 4 (1): 26-33, 2004
- 3) Kawai K, BMJ Open 2014; 4: e004833.doi:10.1136/bmjopen-2014-004833
- 4) Toyama N, Shiraki K, Miyazaki Dermatologist Society, J Med Virol 81: 2053-2058, 2009
- 5) Shiraki K, Toyama N, Shiraki A, Yajima M, Miyazaki Dermatologist Society, J Dermatol Sci 90 (2): 166-171, 2018
- 6) Yih WK, BMC Public Health 5: 68, 2005
- 7) Oxman MN, *et al.*, N Engl J Med 352 (22): 2271-2284, 2005
- 8) Takao Y, Japan Epidemiological Association 22 (2): 167-174, 2012
- 9) Shiraki K, Toyama N, *et al.*, Miyazaki Dermatologist Society, Open Forum Infect Dis 4 (1), 2017
- 10) 池田俊也ら, 診療情報データベースを用いた带状疱疹の疫学などに関わる研究, 平成29年度 厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)
- 11) 川島 眞ら, 臨床皮膚科 65 (9): 721-728, 2011

医療法人

外山皮膚科 外山 望

<特集関連情報>

带状疱疹ワクチンの導入について

はじめに

水痘・带状疱疹ウイルス (VZV) は、初感染で水痘を引き起こした後、知覚神経節に潜伏感染しているが、免疫低下などが誘因となり再活性化を起こして带状疱疹を生じる。わが国における带状疱疹の発生頻度は年間1,000人当たり5人程度とされている。加齢に伴い増加する傾向があり、50歳を境に発症率が急激に上昇し、70歳以上では1,000人当たり10人以上となる。高齢化が進行しているわが国においては、今後ますます患者の増加が予想される。1980年代に、アシクロビルをはじめとする抗ヘルペスウイルス薬が登場して以来、带状疱疹の治療成績は飛躍的に向上した。しかし現在でも、様々な合併症や带状疱疹後神経痛 (PHN) により長期にわたり苦しむ患者が少なくなく、ワクチンによる予防が重要である。米国やヨーロッパの一部では約10年前から、带状疱疹予防ワクチンとして高力価水痘ワクチン (ZOSTAVAX[®]) が用いられていたが、本邦においても2016年3月より、水痘ワクチンが高齢者の带状疱疹予防目的で使用できるようになった。

1. 水痘ワクチンによる带状疱疹の予防

1) 水痘ワクチンによる細胞性免疫の増強作用

Takahashiらは、50～79歳の高齢者127人を対象として、水痘ワクチンの接種を行い、接種の前後でVZVに対する免疫力を測定した¹⁾。その結果、VZVに対する細胞性免疫 (水痘皮内反応)、液性免疫 (VZV特異的抗体価) はともに加齢に伴って低下する傾向がみられ、さらに水痘ワクチン接種が、VZVに対する免疫力の回復、特に細胞性免疫の増強に有効であることが明らかになった。この結果をもとに、2004年に水痘ワクチンの添付文書が改訂され、「水痘ウイルスに対して免疫能が低下した高齢者」が、接種対象者として新たに追加され、さらに2016年3月には、効能・効果に「50歳以上の者に対する带状疱疹の予防」が追加された。

2) 水痘ワクチンによる带状疱疹の予防効果

カリフォルニア大学のOxmanらは、米国で使用されている水痘ワクチン（日本のOka株を用いてメルク社で作製されたOka-Merck株ワクチン）よりも力価が約14倍高い高力価Oka-Merck株ワクチン（ZOSTAVAX®）を用いて、60歳以上の成人38,546人を対象に、大規模な無作為二重盲検プラセボ対照試験を実施した²⁾。38,546人の約半分にワクチンを接種、半分にプラセボを接種し、平均3.12年の観察期間後に統計処理を行った結果、ワクチン接種群ではプラセボ群と比べて、带状疱疹の発生率が51.3%減少、PHNの発生率も66.5%減少し、带状疱疹の重症度も61.1%低下したと報告している。この結果を受けて米国食品医薬品局（FDA）は、2006年にこのメルク社製带状疱疹予防ワクチンを60歳以上の高齢者を対象に使用することを承認し、さらに2011年からは50代への接種も許可した。わが国においても、2016年3月に、本邦で使用されている水痘ワクチンを高齢者の带状疱疹予防に使用することが承認された。わが国の水痘ワクチンの力価（約30,000 pfu）は、米国で使用されている水痘ワクチンの力価よりもかなり高く、ZOSTAVAX®の力価（18,700～60,000 pfu）に匹敵しているため、小児用の水痘ワクチンが、そのまま带状疱疹予防にも用いられている。

2. 带状疱疹ワクチンの課題

2016年から本邦においても、高齢者に対して带状疱疹予防ワクチンが使用可能となったが、なおいくつかの解決すべき課題がある。

1) 接種対象者：ZOSTAVAX®ならびに本邦の水痘ワクチンはいずれも生ワクチンであるため、免疫不全患者への接種は認可されていない。すなわち、白血病、抗がん剤使用中、免疫抑制療法中、AIDSなどでは使用できない。しかし、免疫不全患者は带状疱疹のハイリスク群であることを考えると、予防接種の必要性が高い。今後、これらの免疫抑制患者については、サブユニットワクチン（Shingrix®）が有力な選択肢となり得るものと考えられる。

2) ワクチン効果の持続期間：現在のところワクチンによる带状疱疹の予防効果がいつまで持続するのかについて、明確な答えは出ていない。2004～2015年の間に発表されたランダム化比較試験の6つの論文についてのシステマティックレビューによると、ZOSTAVAX®接種後3～11年で予防効果が減弱すると報告されている³⁾。長期的な予防効果に関する正確な評価には、さらなる追跡調査が必要である。

3) ワクチンの普及：2014年10月に小児水痘ワクチンが定期接種化されて以降、水痘の流行が激減し、高齢者がブースター効果を得る機会が減少している。そのため高齢化による影響に加え、水痘流行の減少が带状疱疹のさらなる増加に繋がることが予想される。従って、带状疱疹予防ワクチンが使用できるように

なったこの機会に、带状疱疹が予防可能な疾患であることを広く知ってもらい、ワクチンの普及を促すことが必要と考えられる。

おわりに

抗ヘルペスウイルス薬が登場して以来、带状疱疹の治療成績は飛躍的に向上したが、今なお、合併症や頑固な神経痛に苦しむ患者は少なくない。高齢化や水痘流行の減少の影響により今後さらなる患者の増加が予想されるが、高額な抗ウイルス薬の使用や長期にわたる神経痛の治療は、医療費の増大にもつながる。わが国においても、ようやく带状疱疹予防に水痘ワクチンが使用できるようになった。今後は、このワクチンが広く使用され、带状疱疹や神経痛に悩まされる患者の減少に役立つことはもとより、高齢者医療費の削減にも役立つものと期待している。

参考文献

- 1) Takahashi M, *et al.*, Vaccine 21: 3845-3853, 2003
- 2) Oxman MN, *et al.*, N Engl J Med 352: 2271-2284, 2005
- 3) Cook SJ, *et al.*, Clin Ther 37: 2388-2397, 2015

奈良県立医科大学

皮膚科 浅田秀夫

<特集関連情報>

新規带状疱疹サブユニットワクチン

はじめに

带状疱疹の予防に関しては、米国では10年以上前から、わが国でも2016年から生ワクチンの使用が可能になっている。一方、带状疱疹サブユニットワクチンの2つの大規模国際共同試験では、带状疱疹および带状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia: PHN）の発症を90%以上減少させることが報告され、新規ワクチンとして注目されている。本項では带状疱疹ワクチンの現状について解説するとともに、最近わが国でも認可されたサブユニットワクチンについて解説したい。

带状疱疹生ワクチンの現状

2005年に発表された、米国での60歳以上の約4万名を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、带状疱疹生ワクチン接種後平均3.12年の追跡期間中、带状疱疹発症頻度はワクチン群がプラセボ群に比して51.3%減少、PHNは66.5%減少、重症度も61.1%減少したことが示された¹⁾。副反応は接種部の局所反応が主体で、重篤なものはみられなかった。また、その後のサブ解析で、60代接種群の方が70歳以上接種群に比べワクチン効果が高いことが明らかとなった²⁾。米国では2006年5月より免疫能正常な60歳以上を対象として带状疱疹生ワクチン（ZOSTAVAX®）の接種が推奨されていたが、2011年3月からはその年齢が50歳以上に引き下げられている。

表. Shingrix®のワクチン効果

コホートと年齢群	HZ/su接種群				プラセボ接種群				ワクチン効果 % (95% CI)
	被検者数	带状疱疹 発症数	累積追跡 期間 (人年)	带状疱疹 罹患率 (例/1,000人年)	被検者数	带状疱疹 発症数	累積追跡 期間 (人年)	带状疱疹 罹患率 (例/1,000人年)	
修正コホート									
被検者全数	7,344	6	23,297.0	0.3	7,415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50-59歳	3,492	3	11,161.3	0.3	3,525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60-69歳	2,141	2	7,007.9	0.3	2,166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70歳以上	1,711	1	5,127.9	0.2	1,724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
全数コホート									
被検者全数	7,698	9	25,584.5	0.4	7,713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50-59歳	3,645	3	12,244.9	0.2	3,644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60-69歳	2,244	5	7,674.1	0.7	2,246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70歳以上	1,809	1	5,665.5	0.2	1,823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

文献6より引用, 改変

わが国では、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ピケン」は、ZOSTAVAX®と本質的に同じワクチンであることに基づき、带状疱疹に対する予防効果は医学薬学上公知であるとして、「50歳以上の者に対する带状疱疹予防」の効能追加が2016年3月に認められた。

生ワクチン接種の課題

臨床試験後の長期追跡調査により、ZOSTAVAX®のワクチン効果は8年、疾病負荷に対する効果は10年で統計学的に有意な効果が消失することが判明している³⁾。また、生ワクチンのため、妊婦、非寛解状態の血液がん患者、造血幹細胞移植後、固形がんで3カ月以内に化学療法施行の患者、免疫抑制療法施行中の患者やHIV患者など带状疱疹発症リスクが高いと思われる患者には禁忌であることが問題点としてあげられる。

新規带状疱疹サブユニットワクチンHZ/su(Shingrix®)について

新規ワクチン候補として、VZVの糖タンパクgEとアジュバントAS01_Bとから構成されるサブユニットワクチンであるHZ/su(Shingrix®)が開発された。本ワクチンに用いられているAS01_BはTLR4作動薬であるmonophosphoryl lipid A (MPL)とサポニン構成要素であるQS21(植物抽出物)にリポソームが配合されたアジュバントであり、強い液性、細胞性免疫誘導能を持つことが知られている。Shingrix®は第I, II相試験で、HIV患者など免疫抑制患者での安全性と⁴⁾、高齢者において少なくとも3年間の強い免疫誘導能が確認されている⁵⁾。

Shingrix®の第III相試験は、国際共同プラセボ対照研究として日本を含むアジア、アメリカ、ヨーロッパ18カ国、50歳以上の健康人(带状疱疹の既往もしくはワクチン接種歴のあるものは除外)15,411人を対照に行われた(ZOE-50)⁶⁾。平均3.2年間の観察期間中、ワクチンによる带状疱疹発症阻止効果は97.2%と驚くべ

き結果が得られた(表)。また、年齢による効果の差もみられなかった。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったが、軽度～中程度の者が多く、一過性のものであった。また、平行して行われた70歳以上の健康人での同じプロトコール試験(ZOE-70)においても带状疱疹発症阻止効果は89.8%であった⁷⁾。2つの試験の70歳以上の被験者のプール解析(70歳以上、計16,596例)をしたところ、带状疱疹に対するワクチン有効率は91.3%、PHNへの有効率は88.8%であり、PHNに対する高い有効性も証明された⁷⁾。同臨床試験の日本人部分集団のデータ(ZOE-50; 561例およびZOE-70; 481例)においても、効果や安全性のプロファイルはグローバルのデータと遜色ないものであった⁸⁾。本ワクチンはすでに米国・カナダでは承認、使用されているが、わが国でも2018年3月に承認され、近い将来接種可能となる予定である。

2つのワクチンの位置付けは？

2017年10月25日、米国疾病管理予防センター(CDC)の予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)では、本サブユニットワクチンの、1)免疫能を有する50歳以上の成人を対象とした带状疱疹および関連合併症の予防目的として、2)带状疱疹生ワクチンの接種歴のある免疫能を有する成人を対象とした带状疱疹および関連合併症の予防目的としての接種の推奨に加え、3)带状疱疹および関連合併症の予防目的としては、生ワクチンよりもサブユニットワクチンの方が望ましいとの声明を出した⁹⁾。わが国では、2017年2月に国立感染症研究所により「带状疱疹ワクチンファクトシート」¹⁰⁾が作成され、これを受けて厚生科学審議会のワクチン評価に関する小委員会が審議された。今後、水痘ワクチン定期接種前からの高齢者の带状疱疹に関するベースラインデータや、ワクチン導入後の疾病負担の変化の評価などを整備した上で、带状疱疹ワクチンの定

期接種化に向け議論を進めていくことになっている。

おわりに

以上、带状疱疹生ワクチンの带状疱疹予防効果ならびに新規サブユニットワクチンの開発の現状について解説した。わが国でも小児の水痘ワクチンが定期接種化されており、今後带状疱疹患者数の増加、重症化が懸念される。带状疱疹ワクチン接種によりこれらの問題は解決可能であるが、ワクチン効果の維持や、接種不適当者の存在、生ワクチンとサブユニットワクチンの使い分けなど課題は多数存在する。今後長期効果を追跡しながら、将来的な定期接種化や公費補助などの議論につなげていきたい。

文 献

- 1) Oxman MN, *et al.*, N Engl J Med 352: 2271-2284, 2005
- 2) Oxman MN, *et al.*, J Infect Dis 197 Suppl 2: S228-236, 2008
- 3) Schmader KE, *et al.*, Clin Infect Dis 54: 922-928, 2012
- 4) Berkowitz EM, *et al.*, J Infect Dis 211: 1279-1287, 2015
- 5) Chlibek R, *et al.*, Vaccine 32: 1745-1753, 2014
- 6) Lal H, *et al.*, N Engl J Med 372: 2087-2096, 2015
- 7) Cunningham AL, *et al.*, N Engl J Med 375: 1019-1032, 2016
- 8) 池松秀之ら, 感染症誌 92: 103-114, 2018
- 9) Dooling KL, *et al.*, MMWR 67: 103-108, 2018
- 10) 国立感染症研究所, 带状疱疹ワクチン ファクトシート, 平成29 (2017) 年 2月10日
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000184909.pdf>

愛知医科大学皮膚科 渡辺大輔

<特集関連情報>

抗ヘルペスウイルス薬による水痘・带状疱疹の治療

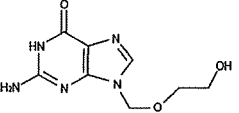
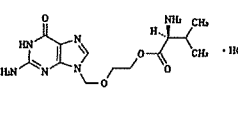
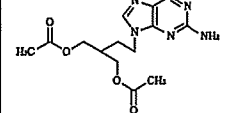
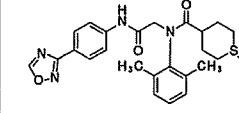
水痘・带状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) に対する抗ヘルペスウイルス薬には、核酸アナ

ログであるアシクロビル、バラシクロビル (アシクロビルのプロドラッグで消化管から吸収された後アシクロビルとなる) およびファムシクロビル (ペンシクロビルのプロドラッグで消化管から吸収された後ペンシクロビルとなり、带状疱疹にのみ適用) が使用されている (表)。これらの抗ウイルス薬は、ウイルスが増殖する際に発現されるチミジンリン酸化酵素と細胞由来のリン酸化酵素で最終的に三リン酸化される。この三リン酸体がウイルス遺伝子合成を阻害することにより抗ヘルペスウイルス活性を発揮する。また、最近、新たな機序の抗ヘルペスウイルス薬として、ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬であるアメナメビル (後述) が、带状疱疹に対する治療薬として承認販売された (表)。

抗ヘルペスウイルス薬の水痘への治療効果は、有熱期間短縮、新規皮膚病変出現抑制、皮疹数減少および水疱消失までの期間短縮である^{1,2)}。一方で、合併症の予防効果はなく、効果は限定的である³⁾。また、皮疹出現後24時間以内に抗ウイルス薬が投与されることが治療効果を得るためには必要で、72時間以降に投与されても、治療効果は期待できない。米国では、1993年に米国小児科学会が「12歳以下の健常小児水痘に対する抗ヘルペスウイルス薬のルーチン投与は推奨しない」との声明を出している⁴⁾。一方、日本では健康小児の水痘治療として、上記の抗ヘルペスウイルス薬が用いられることが多い⁵⁾。日本では学校保健安全法により、「すべての発疹が痂皮化するまで」登校できないことになっている。痂皮化までの期間を短縮することは、特に就労中の親にとって望ましい場合がある。また、成人、妊娠女性や免疫不全患者等では水痘は重症化するリスクが高く、また、致死的な場合もあり、速やかに抗ウイルス薬による治療を開始することが重要である。アメナメビル以外の抗ヘルペスウイルス薬は、主に腎臓から排泄されるため、腎臓機能が低下した患者への投与は、クレアチニンクリアランスに応じた用量・用法の調節が必要となる。

2014年に、日本で水痘ワクチンの定期接種が始まった。一般的に水痘ワクチン接種後の水痘罹患は、発疹数が少なく、水疱形成まで至らず、発熱や合併症もな

表. 水痘・带状疱疹に用いられる抗ウイルス薬

薬剤	アシクロビル	バラシクロビル	ファムシクロビル	アメナメビル
用法	水痘・带状疱疹	水痘・带状疱疹	带状疱疹	带状疱疹
作用機序	核酸アナログ。ウイルス由来のTKにより1リン酸化される。ウイルスDNAに取り込まれてDNA鎖の伸長を停止させる。	核酸アナログ。ウイルス由来のTKにより1リン酸化される。ウイルスDNAに取り込まれてDNA鎖の伸長を停止させる。	核酸アナログ。ウイルス由来のTKにより1リン酸化される。ウイルスDNAに取り込まれてDNA鎖の伸長を停止させる。	ウイルスのヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を阻害する。
構造式				

構造式: 各薬剤の添付文書より転載

い軽症水痘であることが多く⁶⁾、診断も難しいことがある。

带状疱疹に対しても、前述の抗ヘルペスウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル）が治療薬として用いられる。原則として、皮疹出現後72時間以内に投与を始め、7日間使用する。ただし、皮疹出現5日以降であっても、新規の皮疹出現が続いている場合、合併症を伴う場合、带状疱疹後神経痛（PHN）発症リスクが高い場合には、抗ヘルペスウイルス薬を投与した方が良いと考えられる⁷⁾。治療により、ウイルス排出期間の短縮、新規皮膚病変の出現抑制、皮膚病変の治癒の促進効果が期待される。带状疱疹に対する治療効果は、疼痛期間の短縮と重症度の低減効果による生活の質（quality of life: QOL）の向上である。バラシクロビルおよびファムシクロビルは、急性期疼痛およびPHNを含めた带状疱疹関連疼痛（ZAP）の消失までの期間を有意に短縮させることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。この効果は、アシクロビルのそれよりも高いとされている。高齢者の腎機能は若い世代のそれよりも低いことが知られており、高齢者の带状疱疹の治療として抗ヘルペスウイルス薬を投与する際には注意が必要である。

2017年7月にアメナメビル（1日1回400mg）が带状疱疹の治療薬として承認された。その作用機序はアシクロビルやペンシクロビルのそれと異なる。アメナメビルの第Ⅲ相試験が日本でも行われた。日本人の带状疱疹患者751名に、発疹出現後72時間以内に投与を始め、1日に1回200mgまたは400mg経口投与を7日間行い、その効果（4日目までの新規病変形成の停止率、痛みの消失、ウイルス排出量など）および安全性をバラシクロビル（1,000mgを1日3回投与）のそれらと比較した。その結果、400mg投与においてバラシクロビル投与と同等の効果および安全性が認められた¹¹⁾。さらにアメナメビルは、主に糞便中に排泄されることから、腎機能の低下した人や高齢者においても、腎機能の指標となるクレアチニンクリアランスのレベルに応じて投与量を調節する必要がない。アメナメビルとリファンピシン等の代謝経路が重なる薬剤との併用は禁忌または注意を有する。

抗ヘルペスウイルス薬治療による問題として、薬剤耐性ウイルスの出現がある。しかしながら、薬剤耐性VZVの出現は極めて稀なことであり、特に、免疫健全者においては全く報告がない。一方で、免疫抑制患者、特に移植後患者においては、他のヘルペスウイルスによる日和見感染の予防的投与を含めて長期に抗ヘルペスウイルス薬の投与が行われることがあり、VZVの薬剤耐性株の出現も認められることがある¹²⁾。その場合は、DNA合成酵素（ポリメラーゼ）に直接作用するフォスカルネット¹³⁾やアメナメビルへ変更することを検討する。

参考文献

- 1) Balfour HH, *et al.*, J Pediatr 116 (4): 633-639, 1990
- 2) Dunkle LM, *et al.*, N Engl J Med 325 (22): 1539-1544, 1991
- 3) Klassen TP, *et al.*, Cochrane Database Syst Rev 2: 2004
- 4) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Pediatrics 91: 674-676, 1993
- 5) 長尾美香ら, 小児感染免疫 26 (4): 519-522, 2014
- 6) 前田明彦, 医学のあゆみ 244 (特別号1): 92-96, 2013
- 7) 渡辺大輔ら, 臨床医薬 28: 161-173, 2012
- 8) Tyring S, *et al.*, Ann Intern Med 123 (2): 89-96, 1995
- 9) Tyring SK, *et al.*, Arch Fam Med 9: 863-869, 2000
- 10) Degreef H, *et al.*, Int J Antimicrob Agents 4, 241, 1994
- 11) Kawashima M, *et al.*, J Dermatol 44: 1219-1227, 2017
- 12) von der Beek MT, *et al.*, Clin Infect Dis 56: 335-343, 2013
- 13) Safrin S, *et al.*, Ann Intern Med 115: 19-21, 1991

国立感染症研究所ウイルス第一部

山田壮一 福士秀悦 原田志津子

藤井ひかる 西條政幸

<国内情報>

集中治療を要した麻疹脳炎の一例

日本における麻疹は、近年、年間200例ほどであるが、2015年3月に世界保健機関（WHO）西太平洋地域麻疹排除認定委員会より麻疹排除状態の認定を受けてからは、原則的に全症例が渡航者もしくは渡航者との接触からの感染であったと考えられている。2018年3月には台湾人男性観光客を発端とする沖縄県における麻疹のアウトブレイクが発生し、同期間に沖縄旅行から帰宅した愛知県の学生への感染を契機に愛知県内でも患者の報告が相次いだ。今回、このアウトブレイク中に麻疹罹患後に急性脳炎を発症し集中治療を要した成人男性を経験したのでその経過について報告する。

症 例

生来健康な30代日本人男性、麻疹の予防接種歴は過去の記録では2歳頃の1回接種のみであった。

現病歴

2018年5月12日に気道症状と下痢、関節痛が出現。5月17日より全身の皮疹と結膜炎も出現したため総合病院を受診した。症状から麻疹を疑われたため愛知県衛生研究所でPCR検査を施行したところ、陽性と診断され、自宅療養を行っていた。しかし5月20日に発熱と倦怠感の増悪があり当院の救急外来を受診、胸部レントゲン写真で左上葉に浸潤影を認めたため緊急入院

となった。既往歴に特記すべきことはなく、海外国内ともに旅行歴はない。麻疹患者との接触も全くないということであった。

入院時現症

体温39.5°C, 血圧117/55 mmHg, 脈拍93 bpm, SpO₂ 97% (室内気), 呼吸数24回/分。意識清明。右臼歯外側の粘膜に Koplik 斑を認め、頸部、胸腹部、前腕に散在する小丘疹を認めた。胸部聴診上、左上肺に吸気喘鳴聴取し、腹部は平坦かつ軟で圧痛は認めなかった。神経学的所見も明らかなものは認められなかった。

入院後経過

麻疹からの肺炎と診断し、入院陰圧個室管理のもとで細菌性肺炎の合併を考慮しセフトリアキソンによる治療を開始した。しかし5月21日になり全身性の散在する小丘疹はさらに拡大し、会話を含め意思疎通が困難となり、JCSII-20まで低下した。その時点で開眼しているが応答は不良であり、脳幹反射および腱反射は保たれていたが、四肢の筋力は指示が入らず評価困難であった。直ちに行った髄液検査では混濁が強く、初圧270 mmH₂O, 細胞数1,858/ μ L (単核球75%), 蛋白240 mg/dLと著明な上昇を認め、糖は35 mg/dLと軽度低下していた。髄液グラム染色および培養はともに陰性であった。頭部MRIでは脳梁膨大部にDWIで高信号、ADC低信号のMERS様の所見があり、造影FLAIRではpia-subarachnoid patternの造影効果を示していた。経過から麻疹脳炎を疑い集中治療室管理の上で、メチルプレドニゾロンパルス療法、グリセリン製剤などの投与を開始したが、さらなる意識低下を認め、5月22日に挿管、人工呼吸管理を開始し、免疫グロブリンの経静脈的投与 (IVIG) およびビタミンA大量投与を追加した。5月28日になりメチルプレドニゾロンは漸減し、その後グリセリン製剤および抗菌薬も終了した。髄液の再検では色調含め改善していたが、再検の頭部MRIでは両側の白質のT2WIでの高信号領域が増加していた。意識レベルはやや改善し、開眼して追視も可能となったが、四肢は完全麻痺で腱反射は消失していた。経過から急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) および、Guillain-Barré症候群に類似した病態が疑われ、6月1日にIVIG大量療法を開始し、ICUを退室した。1回目の髄液検査における麻疹IgMが1.6と陽性であり、麻疹脳炎と診断がつき、1週間後の2回目の髄液検査では0.8と陰性化していた。

考察・結語

麻疹は空気感染を起こす疾患であり、極めて感染力が強い。WHOの報告では死亡者数は年間89,780人 (2016年) であり、ワクチンの普及により2000年と比較して84%の減少とされるが、いまだ世界的な排除には至っていない¹⁾。

麻疹脳炎は麻疹患者の約0.1%に合併し、20~50%には何らかの中樞神経系後遺症が残存し、致死率は約

10~20%と高い。成人麻疹では0.5%前後に脳炎を合併すると報告されており、小児の合併率に比較し、やや高いことが知られている²⁾。その治療には確立された方法はなく、ステロイド投与、ガンマグロブリン製剤、脳圧降下薬などを使用する報告があるが、いずれも有効性は確立されていない³⁾。ビタミンA大量療法が小児領域において致命率低下、失明などの合併症を減少するとされ、成人麻疹脳炎に対しても有効であったという報告⁴⁾もあり、本症例でも使用した。

今回の麻疹例も沖縄における輸入例が発端となったアウトブレイク中の発症であった。愛知県における麻疹のアウトブレイクはすでに24例が報告されており、本症例を含めそのほとんどはワクチン2回接種をしていなかった。また、本症例は詳細な問診でも全く他の患者との接触は認められなかった。しかし、愛知県衛生研究所のPCR検査ではD8型であり、アウトブレイクの麻疹と同じ遺伝子型であったため、麻疹の強力な感染力とともにワクチン2回接種の重要性が改めて浮き彫りとなる形であった。

本症例は2018年の麻疹のアウトブレイクによる脳炎患者であり、国内発症の成人麻疹脳炎は稀であるため報告した。

参考文献

- 1) WHO measles (Accessed on 2018/06/15)
<http://www.who.int/immunization/diseases/measles/en/>
- 2) ICUとCCU 28 (12): 59-64, 2004
- 3) 臨床と微生物 35 (1): 37-39, 2008
- 4) Emerg Infect Dis 18 (9): 1537-1539, 2012

公立陶生病院神経内科

加納裕也 水谷佳祐 荒川いつみ

小栗卓也 加藤秀紀 湯浅浩之

公立陶生病院感染症内科

武藤義和

<国内情報>

都内で発生したノロウイルスGII.P12-GII.4 Sydney_2012による食中毒事例について

東京都内の大学の学生食堂において食中毒事例が発生し、これまでに集団食中毒事例としては報告例のないノロウイルス (NoV) GII.P12-GII.4 Sydney_2012が検出されたので、その概要を報告する。

2017年12月23日、都内の医療機関から「大学内の研修施設に12月20~22日に宿泊した高校生6名が、22日夕方から食中毒様症状を呈し、当院を受診している」との連絡が世田谷保健所にあった。保健所が調査を行ったところ、同じ研修施設で合宿をしていた2グループのほか、大学の2つの学生寮の寮生が、大学の学生食堂を給食として利用していることが判明した。12月

21日に学生食堂で夕食を喫食した4グループ217名のうち47名(グループ①9名, ②11名, ③12名, ④15名)が, 12月22日午後3時~12月25日午前9時にかけて吐き気, 嘔吐, 腹痛, 発熱, 下痢を呈していた。

グループ①はA県内の高等学校の生徒および教員であり, 12月20~22日まで当該研修施設を28名で利用し, うち27名が滞在期間中に学生食堂で食事の提供を受けていた。また, グループ②はB県内の高等学校の生徒であり, グループ①と同様に12月20~22日まで当該研修施設を25名で利用し, 学生食堂で食事の提供を受けていた。グループ③およびグループ④は大学の2つの寮の寮生であり, 合わせて165名が12月21日夕食を学生食堂で喫食していた。患者は, 12月23日午前6時~午後0時をピークとして発生しており, 単一曝露であったことが示唆された。学生食堂等において, 嘔吐など感染症を疑う情報や, 全グループの患者に共通する行動はなく, 患者全員に共通する食事は学生食堂で提供された食事のみであった。

NoV検査は, 患者37名(グループ①9名, ②11名, ③9名, ④8名)と当該施設の従事者16名の糞便検体, 検食12検体および拭き取り9検体について実施した。その結果, 患者29名(グループ①9名, ②7名, ③8名, ④5名)と調理従事者1名の糞便検体および拭き取り1検体(従事者用トイレ)からNoV GII.4が検出された。

NoV GII.4が検出された調理従事者は, 12月20日夜に軟便を呈したが, 体調不良であるという自覚がなかったため, 12月20日(夕食), 21日(昼食, 夕食), 22日(昼食)の調理に通常通り従事していた。疫学的見地から12月21日の夕食, 特にオレンジゼリーとの関連が認められ, 一方で前述の調理従事者はオレンジゼリーの調理作業に携わっていた。

本事例の患者から検出したNoVについて, ポリメラーゼ領域およびカプシド領域の遺伝子型別を実施した。ポリメラーゼ領域の増幅用プライマーには, 1st PCRではMR3およびCOG2R, 2nd PCRではLV82およびNV81を使用し, カプシド領域の増幅用プライマーには, 1st PCRではCOG2FおよびG2SKR, 2nd PCRではG2SKFおよびG2SKRを使用した。標的とする増幅産物はBigDye terminator法により反応後, ABI3500 Genetic Analyzerにて解析し, NoVのシーケンス配列を得た。さらに, Norovirus Typing Tool Version 2.0 (<https://www.rivm.nl/mpf/typingtool/>

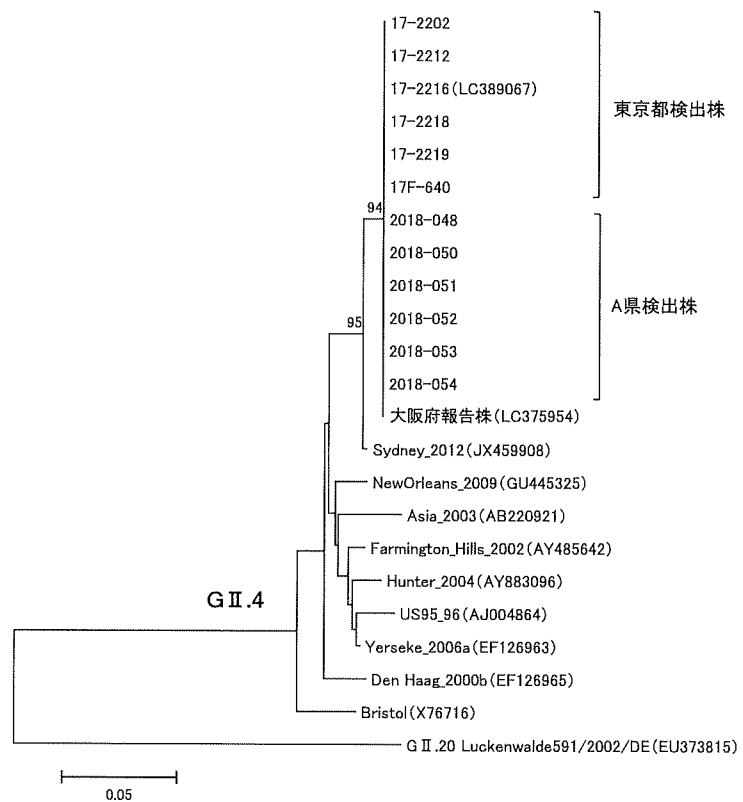


図. NoVカプシドN/S領域における分子系統樹解析

当該事例において検出されたウイルス株およびGII.4亜型の標準株のNoVカプシドN/S領域(282塩基)について, 近隣結合法による系統解析を行った(Bootstrapは1,000回行い, 70以上の数値を系統樹上に示す)。なお, 遺伝的距離(サイトあたりの塩基期待置換数)をスケールバーで示した。

norovirus/)にて配列を解析した結果, 遺伝子型はGII.P12-GII.4 Sydney_2012に分類された。以上の調査結果より, 本事例は12月21日の夜に学生食堂において提供された食事を原因とするGII.P12-GII.4 Sydney_2012を起因とする食中毒であると断定された。

なお, 本事例で検出された患者10検体(LC389067), 調理従事者1検体および拭き取り1検体のNoVカプシドN/S領域のシーケンス配列(282塩基)を比較したところ, 12検体とも100%一致した。また, 塩基配列データベースを検索したところ, 大阪でも塩基配列がほぼ同一のNoV GII.P12-GII.4 Sydney_2012株(LC375954-LC375957)が検出・登録されており, 系統樹解析において本事例株と同一クラスタに含まれた(図)。

世田谷区世田谷保健所生活保健課

富山市保健所 元井 勇

富山県衛生研究所 ウイルス部

稲崎倫子 小淵正次

東京都健康安全研究センター微生物部

永野美由紀 宗村佳子 浅倉弘幸

小田真悠子 新開敏行 貞升健志

<資料> チフス菌・パラチフスA菌のファージ型別成績 2017年

国立感染症研究所細菌第一部第二室

チフス菌					
ファージ型	所轄保健所	例数	菌分離年月	薬剤耐性	渡航先
A	愛媛県中予保健所	1	2017. 2		
D2	高崎市保健所	1	2017. 2		
D2	東京都中央区保健所	1 (1)	2017. 7		インドネシア
E1	東京都渋谷区保健所	1 (1)	2017. 2	NA, CP, ABPC, ST	パキスタン
E1	東京都墨田区保健所	1 (1)	2017. 4	NA	ミャンマー
E1	さいたま市保健所	1 (1)	2017. 6	NA	パキスタン
E1	東京都大田区保健所	1 (1)	2017. 6	NA	メキシコ
E1	岡山県岡山市保健所	1 (1)	2017. 6	NA	カンボジア
E1	高崎市保健所	1 (1)	2017. 8	NA	ネパール
E1	石川県金沢市保健所	1 (1)	2017. 10	NA	インド
E1	大阪府都島区保健福祉センター	1 (1)	2017. 10	NA	インド
E1	大阪府吹田保健所	1 (1)	2017. 10	NA	ミャンマー
E1	埼玉県熊谷保健所	1	2017. 11	NA, CP, ABPC, ST	
E9	横浜市保健所 (保土ヶ谷)	1 (1)	2017. 4	NA	バングラデシュ
N	埼玉県草加保健所	1 (1)	2017. 10	NA	バングラデシュ
28	東京都多摩府中保健所	1 (1)	2017. 6	NA	インド
UVS1	神奈川県厚木保健福祉事務所	1 (1)	2017. 4	NA	インド
UVS1	東京都みなの保健所	1 (1)	2017. 8		インドネシア
UVS2	茨城県つくば保健所	1 (1)	2017. 4	NA	バングラデシュ
UVS2	茨城県常総保健所	1	2017. 4	NA	
UVS4	松山市保健所	1 (1)	2017. 1	NA, CPFX	インド、ネパール
UVS4	岐阜県東濃保健所	1 (1)	2017. 3	NA, CPFX	インド
UVS4	新潟県南魚沼保健所	1 (1)	2017. 4	NA, CPFX	インド
UVS4	京都市衛生研究所	1 (1)	2017. 4	NA, CPFX	インド
UVS4	東京都墨田区保健所	1 (1)	2017. 6	NA	パキスタン
UVS4	東京都新宿区保健所	1 (1)	2017. 9	NA, CP, ABPC, ST	パキスタン
UVS4	千葉県山武保健所	1	2017. 8		
UVS4	静岡県浜松市保健所	1	2017. 10	NA, CPFX	
小計		28 (22)			

パラチフスA菌					
ファージ型	所轄保健所	例数	菌分離年月	薬剤耐性	渡航先
1	大阪府和泉保健所	1	2017. 2	NA	
1	愛媛県中予保健所	1 (1)	2017. 2	NA, CPFX	インド
1	大阪府都島区保健福祉センター	1 (1)	2017. 4		インドネシア
1	東京都新宿区保健所	1 (1)	2017. 6	NA, CPFX	ミャンマー
1	東京都みなの保健所	1 (1)	2017. 8		インドネシア
2	東京都文京保健所	1 (1)	2017. 3	NA, CPFX	カンボジア
2	神奈川県川崎市保健所	1 (1)	2017. 5	NA, CPFX	カンボジア
2	神奈川県川崎市保健所	1 (1)	2017. 7	NA, CPFX	カンボジア、ベトナム
6	仙台市衛生研究所	1 (1)	2017. 10	NA	インド
UT	東京都台東保健所	1 (1)	2017. 9	NA, CPFX	インド
UT	大阪府吹田保健所	1 (1)	2017. 11	NA, CPFX	トルコ
RDNC	東京都文京保健所	1 (1)	2017. 7		インドネシア
小計		12 (11)			

() : 海外輸入例再掲

UVS1: Untypable Vi Strain group-1

UVS2: Untypable Vi Strain group-2

UVS4: Untypable Vi Strain group-4

UT: Untypable Strain

RDNC: Reacted but did not conform

NA: ナリジクス酸

CPFX: シプロフロキサシン

ABPC: アンピシリン

CP: クロラムフェニコール

ST: スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol.39 No.7 掲載記事中に誤りがありました。
 以下のように訂正くださいますようお願い申し上げます。

p.18右段 本文下から8行目

誤: *SCCmec VIa*

↓

正: *SCCmec IVa*

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases:	
hospitalized varicella patient surveillance, 2014-2017	131
Effectiveness of varicella vaccine	132
Seroprevalence of varicella zoster virus antibody: from the National	
Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases in	
2014-2017	133
Adult varicella cases in foreign visitors and residents	135
Varicella zoster virus infection in immunocompromised patients	
with hematopoietic disease	136
Insights from monitoring herpes zoster for 30 years in Hyogo	
Prefecture	138

Large-scale epidemiological study of herpes zoster in Miyazaki	
Prefecture, 1997-2017, an update	139
Introduction of herpes zoster vaccines	141
A novel subunit vaccine against herpes zoster	142
Anti-viral treatment for varicella and herpes zoster	144
A case of measles encephalitis requiring intensive care in Aichi	
Prefecture, 2018	145
A food-borne disease outbreak caused by norovirus GII.P12-GII.4	
Sydney_2012 in Tokyo, 2017	146
<i>Salmonella</i> Typhi and <i>Salmonella</i> Paratyphi A phage types, 2017 ...	148

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Varicella/Herpes zoster: epidemiological trends and vaccines

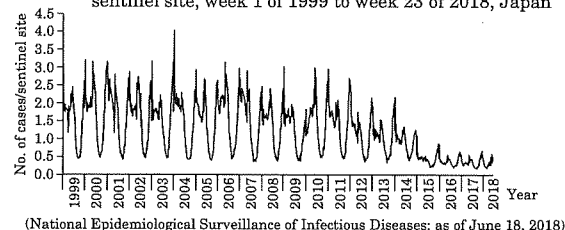
Varicella zoster virus (VZV), which belongs to the alpha herpesvirus subgenus of the herpesvirus family, is an etiologic pathogen of varicella (chickenpox) and herpes zoster (HZ). Varicella occurs in individuals infected with VZV for the first time causing maculopapular rashes to develop on all skin surfaces after the approximately 2-week incubation period (10-21 days), which then become vesicles. Varicella is characterized by the mixed presentation of macular, papular, vesicular, and encrusted lesions over the entire body and is often accompanied by fever. Varicella is a febrile rash syndrome that is common in childhood with a good prognosis. Individuals are infected with VZV through direct contact, droplet, and air-borne routes, and it is highly transmissible. Complications, such as secondary bacterial infections of the skin, pneumonia, meningitis, encephalitis, and cerebellar dysfunction, may occur. Varicella is designated as a Class II school infectious disease in the School Health and Safety Act, and school attendance is prohibited until all exanthem become encrusted. Varicella in adults is often severe, and for immunocompromised patients, it is extremely serious and can be life-threatening.

After infection, VZV establishes lifelong latency, mainly in the dorsal root ganglia (sensory ganglia including trigeminal ganglia), and can be reactivated due to aging and immunosuppression. The reactivated VZV reaches epithelial cells in skin innervated by the ganglia and causes HZ. VZV contained in vesicular fluid and respiratory tract secretions, including saliva, is infectious. Postherpetic neuralgia (PHN), a complication of HZ, is a condition in which pain persists for more than 3 months after skin lesions have healed, for which older age is an important risk factor.

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID): Varicella is designated as a Category V infectious disease under the Infectious Diseases Control Law, and the number of varicella case patients is reported weekly from approximately 3,000 pediatric sentinel sites nationwide (<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/34/404/de4041.pdf>).

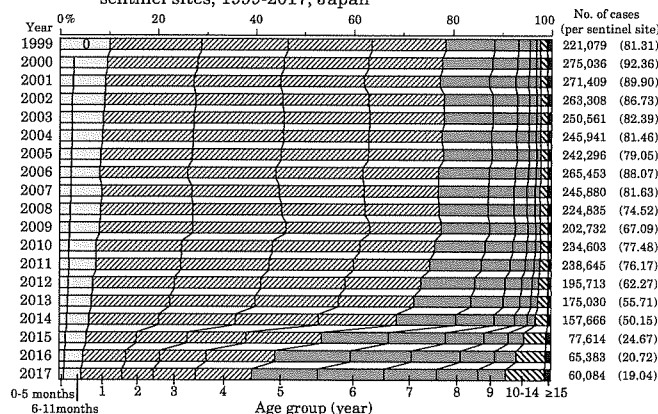
Since the Infectious Diseases Control Law was implemented in 1999, approximately 200,000 varicella cases have been reported

Figure 1. Weekly number of reported varicella cases per pediatric sentinel site, week 1 of 1999 to week 23 of 2018, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of June 18, 2018)

Figure 2. Age distribution of varicella cases reported from pediatric sentinel sites, 1999-2017, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of June 18, 2018)

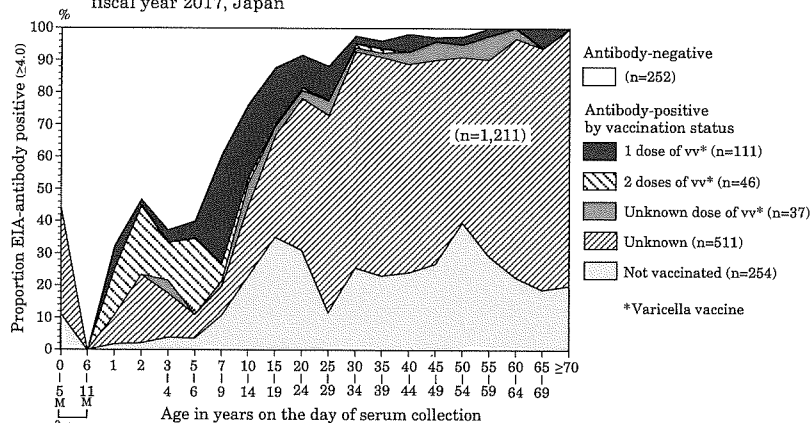
annually from the pediatric sentinel sites, and the number of medically attended cases was estimated to be 1 million. The reported number of varicella cases from the pediatric sentinel sites was fewer than 200,000 in 2012 and it has decreased further since, reaching approximately 150,000 in 2014. The varicella vaccine was introduced into the routine immunization program for children in October 2014, after which the reported number of cases greatly decreased (Figure 1). Infants and children aged 0 to 4 years accounted for 70-80% of cases until 2014; however, their proportion has decreased since 2015, reaching approximately 40% in 2017. Although the proportion of cases aged 5 to 14 years among the total number of reported cases increased, the number of reported cases in this age group decreased (Figure 2).

Prior to the introduction of the varicella vaccine into the routine immunization program, all varicella patients who required 24 or more hours of hospitalization were subject to notification from the 38th week of 2014 (15-21, September 2014). The notification included patients who were hospitalized for reasons other than varicella but developed varicella during hospitalization and who were hospitalized for 24 hours or more after varicella onset (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-2.html>). After the introduction of the varicella vaccine into the routine vaccination program, the proportion of children with varicella <5 years of age decreased from 34% to 11%. In 2017, 70% of hospitalized varicella patients were adults (see p. 131 of this issue).

Introduction of the varicella vaccine as a routine immunization: The varicella vaccine (Oka strain), a live-attenuated VZV vaccine that was developed in Japan in

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Proportion varicella zoster virus antibody positive by age and vaccination status, fiscal year 2017, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases: as of March, 2018)

1974, became included in the voluntary immunization schedule in 1987, and was entered into the routine immunization program in October 2014 when varicella became a disease subject to routine vaccination (category A diseases). Varicella occurring in previously immunized individuals, known as breakthrough varicella (BV), is generally clinically mild. Therefore, it is recommended in Japan that children 12 and 36 months of age receive the vaccine twice, at least 3 months apart (6 to 12 months as a standard) between the first and the second vaccinations, to reduce the risk of BV occurrence. A study carried out in Aichi Prefecture demonstrated that the two-dose vaccination program was highly effective (see p. 132 of this issue). In the United States, the varicella vaccine has been included in the routine immunization program since 1996 and a two-dose vaccination schedule has been followed since 2006.

Seroprevalence of VZV antibody: The VZV antibody positivity in children aged 1, 2, and 3-4 years were 32.1%, 46.8%, and 37.3%, respectively, according to the National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases in FY2017 (Figure 3). Although the VZV antibody-positivity in 1-year-old children increased considerably following the introduction of the varicella vaccine into the routine immunization program, the positivity was still below 50% in children. The antibody-positivity was 95.2% for adults ≥ 20 years of age (see p. 133 of this issue), indicating that most adults are immune to VZV. As varicella in adulthood often becomes severe, it is recommended that those without a history of varicella or VZV vaccination be vaccinated (see p. 135 of this issue).

Herpes zoster vaccines: The HZ vaccine is effective in reducing the incidence and/or severity of HZ, and indirectly reduces the risk of PHN.

Among those such as the elderly, those who receive immunosuppressive drugs, and patients with organ transplants, VZV is reactivated from latency more frequently and the risk of HZ is higher (see p. 136 of this issue). It has been pointed out in the HZ epidemiological studies in Hyogo and Miyazaki prefectures that, due to routine varicella vaccination for children in recent years, opportunities for people to be exposed to VZV have decreased, reducing the boosting effect by natural infection. It has also been pointed out that the number of patients with HZ may increase with the aging of the population in Japan (see pp. 138 & 139 of this issue).

The freeze-dried live attenuated varicella vaccine was approved for prevention of HZ in adults ≥ 50 years of age in Japan in 2016. Thus, it is possible to receive the freeze-dried live attenuated varicella vaccine in order to prevent HZ (see p. 141 of this issue). However, the vaccine should not be administered to pregnant women, patients with clear indications of abnormal immune function, or those receiving immunosuppression therapy (persons considered to be inappropriate subjects for inoculation).

The freeze-dried recombinant HZ vaccine (Chinese Hamster Ovary cell origin) is a subunit vaccine with adjuvant AS01_B added to recombinant glycoprotein E (gE), which was approved in the US and Canada in October 2017, and in Europe and Japan in March 2018 (see p. 142 of this issue). Efficacy of the vaccine was confirmed in large-scale clinical studies. However, it should not be used as a varicella vaccine. It should be administered intramuscularly twice, with at least 2 months between the first and second inoculations, for adults ≥ 50 years of age. Thus far, there have been no reports such as an increase in severe adverse events or autoimmune diseases due to the vaccine.

Antiviral therapy for varicella and HZ: Varicella and HZ can be treated by nucleoside analogues such as acyclovir, valacyclovir, and famciclovir. A novel drug for the treatment of HZ, the helicase-primase inhibitor amenamevir, was recently introduced as an anti-HZ drug in Japan (see p. 144 of this issue).

Laboratory diagnosis: Usually, varicella and HZ are diagnosed clinically. However, in the case of BV or atypical exanthem, virological tests are required for diagnosis. VZV DNA can be detected by PCR using specimens such as skin vesicular fluid, cerebral spinal fluid (when central nervous system infection is suspected), or peripheral mononuclear cells. The VZV antigen can also be detected. Virus isolation using vesicular fluids is also useful, although this method is more time consuming. An EIA method for the detection of the specific VZV-IgM or VZV-IgG antibody may also be used as a serological test. Details of the laboratory testing methods can be found in the laboratory manual for pathogen detection from the National Institute of Infectious Diseases (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html#class5>).

Summary: The reported number of varicella cases has markedly decreased due to the introduction of the varicella vaccine into the routine immunization program. On the other hand, the progressively aging population has been associated with an increase in the number of HZ patients. In the future, a high vaccination coverage for the varicella vaccine in children should be maintained, and the HZ vaccine should also be considered for prevention of HZ.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Environmental Health and Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
 Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111